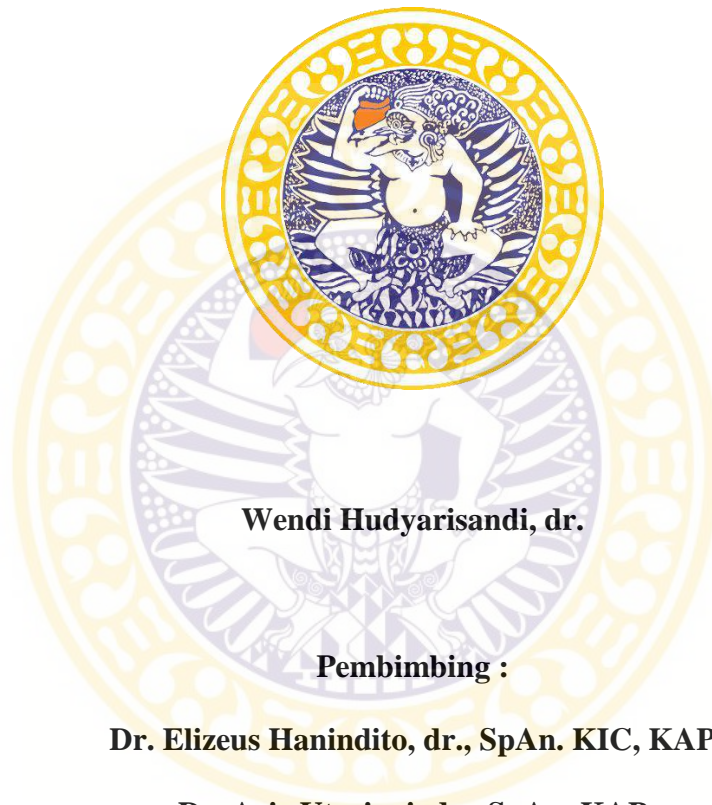


**EFEKTIVITAS KOMBINASI TRAMADOL DAN PARACETAMOL ORAL
SEBAGAI *PREEMPTIVE ANALGESIA* TERHADAP NYERI
INTRAOPERATIF DAN PASCAOPERATIF PADA PASIEN YANG
MENJALANI OPERASI DENGAN ANESTESI UMUM DI GEDUNG
BEDAH PUSAT TERPADU RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



Wendi Hudyarisandi, dr.

Pembimbing :

Dr. Elizeus Hanindito, dr., SpAn. KIC, KAP

Dr. Arie Utariani, dr., SpAn. KAP

**DEPARTEMEN/SMF ANESTESIOLOGI DAN REANIMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

RSUD DR. SOETOMO

SURABAYA

2016

ADLN - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
LEMBAR PENGESAHAN

Karya Ilmiah Akhir

Efektivitas Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Oral sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Nyeri Intraoperatif dan Pascaoperatif pada Pasien yang Menjalani Operasi dengan Anestesi Umum di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh:

dr. Wendi Hudyarisandi

Telah diujikan pada tanggal 30 November 2016 sebagai persyaratan dalam memperoleh gelar
Spesialis Anestesi

Menyetujui,

Pembimbing I



Dr. Elizeus Hanindito, dr. Sp.An. KIC KAP
NIP. 19511007 197903 1 002

Pembimbing II



Dr. Arie Utariani, dr. Sp.An. KAP
NIP. 195550929 198403 2 005

Penguji I



Dr. Philia Setiawan, dr. Sp.An. KIC KAKV
NIP. 19600924 198802 2 001

Penguji II



Bambang Pudjo Semedi, dr. Sp.An. KIC
NIP. 19730208 200801 1 013

Mengetahui,

Ketua Program Studi Anestesiologi dan Reanimasi



Dr. Arie Utariani, dr. Sp.An. KAP
NIP. 195550929 198403 2 005

KATA PENGANTAR

Syukur kami ucapkan kehadapan Allah SWT, karena atas berkat dan rahmatNya penulis dapat menyelesaikan karya penelitian akhir. Penelitian dengan judul “Efektivitas Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Oral sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Nyeri Intraoperatif dan Pascaoperatif pada Pasien yang Menjalani Operasi dengan Anestesi Umum di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya” ini disusun sebagai bagian dari tugas akhir pendidikan spesialisasi Anesthesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo.

Berbagai koreksi dan penyempurnaan telah dilakukan, namun saya menyadari bahwa proposal penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu saya sangat mengharapkan masukan untuk penyempurnaan penelitian ini.

Rasa hormat saya sampaikan kepada Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan sehingga saya dapat menjalani pendidikan dokter spesialis di bidang anesthesiologi dan reanimasi.

Segala hormat dan terima kasih saya kepada guru, panutan, dan pembimbing saya di Departemen / SMF Anesthesiologi dan Reanimasi, atas segala bantuan, bimbingan, pengajaran, arahan dan nasehat selama saya menempuh pendidikan:

- Dr. Hamzah, dr., SpAn., KNA selaku Kepala Departemen Anesthesiologi dan Reanimasi, yang telah memberikan kesempatan untuk menjalani pendidikan sebagai dokter ahli di bidang anesthesiologi dan reanimasi.

- Dr. Arie Utariani, dr., SpAn., KAP selaku Ketua Program Studi Anestesiologi dan Reanimasi, serta selaku pembimbing dalam menyusun penelitian ini, yang senantiasa sabar memberikan masukan dan mengusahakan banyak hal dalam pendidikan kami.
- Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An., KIC., KAP dan Dr. Arie Utariani, dr., SpAn., KAP selaku pembimbing penelitian ini, yang telah meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing saya, serta mengajarkan kami agar selalu konsisten dan berpikir secara ilmiah.
- Almarhum Prof. Karjadi Wirjoatmodjo, dr., SpAn., KIC sebagai inspirasi untuk memacu saya menjadi seorang ahli anestesi yang bermutu.
- Prof. Herlien H. Megawe, dr., SpAn., DA., KIC., KAP., PGD PallMed (ECU) sebagai guru dalam meningkatkan kepedulian dan kasih sayang terhadap penderita terutama penderita pediatri.
- Prof. Siti Chasnak S., dr., SpAn., KIC., KNA sebagai guru yang tiada kenal lelah untuk mengarahkan, mendidik dan membimbing selama perjalanan studi di anestesi.
- Prof. Sri Wahjoeningsih, dr., SpAn., KIC., KAO sebagai ibu yang senantiasa mendengar semua keluhan dan mendukung setiap langkah untuk keberhasilan saya sebagai anak didik.
- Almarhum Prof. Koeshartono, dr., SpAn., KIC., PGD.PalMed(ECU) sebagai ayah yang sangat peduli dan menjadi inspirasi bagi saya, yang selalu memberi nasehat agar saya menjadi pribadi yang lebih baik dan hati-hati dalam merawat penderita.

- Prof. Dr. Eddy Rahardjo, dr., SpAn., KIC yang selalu memberikan filosofi yang indah dan kebenaran yang bijaksana di dalam perjalanan pendidikan ini.
- Prof. Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr., SpAn., KIC., KNA sebagai guru dan pembimbing yang selalu memberikan ruang dan kepercayaan pada setiap pekerjaan yang saya lakukan.
- Edward Kusuma, dr., SpAn., KIC selaku pembimbing akademik saya yang telah memberikan arahan dan petunjuk selama saya menempuh pendidikan.
- Tommy Sunartomo, dr., SpAn., KIC ; Hardiono, dr., SpAn., KIC., KAKV; Gatut Dwidjo Prijambodo, dr., SpAn., KIC., KAO; Hari Anggoro Dwianto, dr., SpAn., KIC., KAR ; Herdy Sulistyono, dr., SpAn., KIC., KMN ; Dr. Elizeus Hanindito, dr., SpAn., KIC., KAP ; Selina Kusuma, dr., SpAn., KIC., KAR ; Bambang Harijono, dr., SpAn., KNA., ; Dr. April Poerwanto B., dr., SpAn; Dr. Kohar Hari Santoso, dr., SpAn., KIC., KAP; Philia Setiawan, dr., SpAn., KIC., KAKV; Christrijogo Soemartono, dr., SpAn., KAR; Bambang Pujo Semedi, dr., SpAn., KIC; Mariza Fitriati, dr., SpAn; Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes, SpAn., KIC; Edward Kusuma, dr., M.Kes., SpAn., KIC; Ira Pitaloka, dr., SpAn.; Agustina Salinding, dr., SpAn.; Pesta Parulian Maurid Edwar, dr., SpAn.; Maulidya, dr., SpAn.; terima kasih atas segala bimbingan, pengayoman dan arahan selama saya menempuh pendidikan ini.

Tak lupa kepada seluruh staf sekretaris dan karyawan Departemen / SMF Anestesiologi dan Reanimasi yang telah banyak membantu, baik secara akademis maupun nonakademis selama saya menempuh pendidikan.

Terima kasih khususnya kepada perawat dan adik-adik kelas yang bertugas di Kamar Operasi Gedung Bedah Pusat Terpadu yang tidak dapat saya sebutkan

satu-persatu, atas bantuan dan kerjasama yang telah diberikan pada saya selama rentang waktu penelitian ini.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh kakak kelas yang telah membimbing terutama di awal saya menempuh pendidikan spesialis ini, mengenai tata cara kerja pengelolaan Penderita maupun administrasi. Kepada segenap paramedis, karyawan dan karyawan di RSUD Dr. Soetomo, serta seluruh rumah sakit jejaring yang pernah terjalin hubungan harmonis, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Seluruh penderita yang memiliki peran sangat besar sebagai “guru” dalam menempuh pendidikan ini. Semoga Allah memberi kesembuhan serta melindungi keluarga bagi penderita yang telah dipanggil pulang Allah Yang Maha Kuasa.

Saudara seangkatan Januari 2011 seluruhnya, yang nama-namanya tidak saya tuliskan disini, nama-nama kalian tetap tersimpan di ingatan saya. Terima kasih untuk kebersamaan dan dukungan selama ini, baik saat suka maupun duka. Semoga persaudaraan ini akan selalu terjalin meskipun nantinya terpisah jarak.

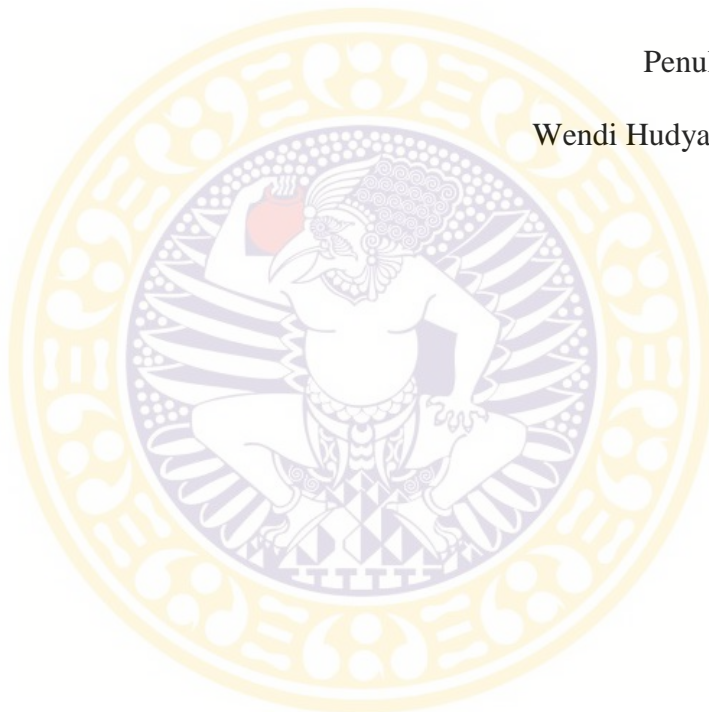
Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada istri dan anak tercinta yang selalu mendukung saya dan memberikan kesabaran selama saya menempuh pendidikan ini, dan tak juga lupa dari kedua orang tua dan mertua saya yang selalu memberikan dukungan baik materiil maupun imateriil selama ini.

Akhir kata, tak ada gading yang tak retak, saya mohon maaf kepada semua pihak jika ada kesalahan baik ucapan, tulisan maupun tindakan. Semoga hasil karya ini dapat berguna bagi pengembangan ilmu terutama di bidang Anestesiologi dan Reanimasi.

Surabaya, Desember 2016

Penulis

Wendi Hudyarisandi, dr.



ABSTRAK

Latar Belakang: Keuntungan manajemen nyeri pasca operatif yang efektif mencakup antara lain peningkatan kepuasan dan kenyamanan pasien, mobilisasi dini, komplikasi pulmoner dan kardiovaskuler yang rendah, penurunan risiko *deep vein thrombosis*, pemulihan lebih cepat, dan penurunan biaya perawatan. *Preemptive analgesia* yang diberikan sebelum prosedur pembedahan untuk mencegah nyeri di awal periode pasca operatif lebih efektif dibandingkan dengan terapi analgesik yang sama yang diberikan di akhir pembedahan. Opioid merupakan pilihan utama untuk mengatasi nyeri pasca operatif, tetapi penggunaan secara tunggal akan menimbulkan risiko komplikasi dan efek samping yang lebih besar sehingga direkomendasikan konsep *multimodal analgesia* untuk mengurangi efek samping yang muncul. Penelitian ini membandingkan skor nyeri pascaoperatif pada operasi dengan derajat nyeri sedang yang dilakukan dengan anestesi umum antara kelompok yang diberikan *preemptive analgesia* tramadol dan paracetamol oral dan kelompok kontrol.

Tujuan: Mengetahui efektivitas tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* di dalam menurunkan skor nyeri pasca operatif pada pasien yang menjalani operasi yang dilakukan pembiusan umum serta kejadian efek samping pasca operatif.

Metode: Setelah dilakukan randomisasi, pada operasi anestesi, 46 pasien, usia 18-65 tahun, grup 1 mendapat tramadol dan paracetamol oral (37,5mg dan 325mg) (n=23) sebagai *preemptive analgesia* dan grup 2 mendapat placebo oral (n=23). Saat induksi, kedua kelompok diberi morfin 0,1 mg/kg dan fentanyl 1-2 mcg/kgBB. Intensitas nyeri pasca operatif diukur dengan skala *Numeric Rating Scale* (NRS) atau *Wong Baker Faces Pain Scale* (pada menit ke 30, 60, 120 dan jam ke 2-6, 6-12 jam). Pemberian *rescue analgesia* intra operatif dan pasca operatif serta efek samping juga diteliti.

Hasil: Pemberian tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* dapat menurunkan intensitas nyeri pasca operatif. NRS pasca operatif pada kelompok tramadol dan paracetamol oral lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$) pada 30 menit ($p=0,015$), 60 menit ($p= 0,047$), 120 menit ($p= 0,022$), dan 2-6 jam ($p=0,016$). Jumlah penggunaan *rescue analgesia* intra dan pasca operatif di ruang pulih sadar berbeda secara signifikan di antara dua kelompok ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* efektif dalam memblok stimulus noxius dan sensitisasi sentral pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum untuk menurunkan nyeri akut pasca operatif.

Kata Kunci: Analgesia pasca operatif, anestesi umum, tramadol dan paracetamol oral, *preemptive analgesia*.

ABSTRACT

Background: The advantages of effective postoperative pain management include, among others, increased customer satisfaction and patient comfort, early mobilization, low pulmonary and cardiovascular complications, decreased deep vein thrombosis risk, faster recovery, and decreased maintenance costs. Preemptive analgesia given before the surgical procedure to prevent postoperative pain in the early postoperative period is more effective than the same analgesic therapy given at the end of surgery. Opioids are the first choice for the relief of postoperative pain, but the single use will increase the risk of complication and side effects, hence the concept of multimodal analgesia to reduce the side effects is recommended.

Objective: To know the effectiveness of oral tramadol and paracetamol as a preemptive analgesia in lowering postoperative pain scores in patients undergoing surgery performed under general anesthesia and the post-operative adverse events.

Method: After randomization, in the anaesthetized surgeries, 46 patients, aged 18-65 years, group 1 received oral tramadol and paracetamol (37,5mg and 325mg) (n = 23) as a preemptive analgesia and group 2 received an oral placebo (n = 23). At the induction process, both groups were given morphine 0.1 mg/kg and fentanyl 1-2 mcg/kg. Postoperative pain intensity was measured by Numeric Rating Scale (NRS) or the Wong Baker Faces Pain Scale (at minute 30, 60, 120 and 2-6 hours, 6-12 hours). The administration of rescue analgesics intra-operative and post-operative as well as the side effects were also investigated.

Results: Administration of oral tramadol and paracetamol as preemptive analgesia reduced the post-operative pain intensity. NRS post-operative groups of oral tramadol and paracetamol was lower than the control group ($p < 0.05$) at 30 minutes ($p = 0.015$), 60 minutes ($p = 0.047$), 120 minutes ($p = 0.022$), and 2-6 hours ($p = 0.016$). The total use of rescue analgesia intra- and post-operative in the recovery room were significantly different between the two groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Oral tramadol and paracetamol as preemptive analgesia was effective in blocking the noxious stimulus and central sensitization in patients undergoing surgery with general anesthesia to reduce post-operative acute pain.

Keywords: Post-operative analgesia, general anesthesia, oral tramadol and paracetamol, preemptive analgesia.

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	viii
Daftar Isi.....	x
BAB I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.2.1 Tujuan Umum	4
1.2.2 Tujuan Khusus	5
1.3 Mafaat Penelitian	5
1.3.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	5
1.3.2 Manfaat untuk penderita	6
1.3.3 Manfaat bagi dokter	6
BAB II. Tinjauan Pustaka	7
2.1 Definisi Nyeri.....	7
2.2 Klasifikasi Nyeri	8
2.3 Anatomi dan Fisiologi Nyeri	10
2.3.1 Jalur Ascending.....	11
2.3.2 Jalur Descending	12
2.3.3 Korteks Serebri.....	12
2.4 Mekanisme Nyeri.....	14
2.4.1 Tahapan Proses Nosisepsi.....	14
2.4.2 Sensitisasi perifer	18
2.4.3 Sensitisasi sentral	19
2.5 Penilaian Nyeri.....	20
2.6 Respon nyeri pada anestesi umum.....	23
2.7 Skala Nyeri Akibat Pembedahan	24
2.8 Manajemen Nyeri.....	27
2.8.1 Multimodal Analgesia.....	27
2.8.2 Preemptive Analgesia.....	29

2.9	Puasa Preoperatif	32
2.10	Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Tablet.....	33
2.10.1	Tramadol	34
2.10.2	Paracetamol (Acetaminophen)	36
BAB III.	Kerangka Konseptual.....	40
3.1	Penjelasan Kerangka Konseptual.....	41
3.2	Hipotesis Penelitian	42
BAB IV.	Metode Penelitian	43
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	43
4.2	Tempat Penelitian	44
4.3	Waktu Penelitian.....	44
4.4	Populasi dan Sampel Penelitian	44
4.4.1	Populasi Penelitian	44
4.4.2	Sampel Penelitian.....	44
4.5	Identifikasi Variabel.....	47
4.5.1	Variabel bebas:.....	47
4.5.2	Variabel tergantung:.....	47
4.5.3	Variabel Kendali:	47
4.5.4	Variabel perancu:	47
4.6	Definisi Operasional Penelitian	48
4.7	Prosedur Penelitian	49
4.7.1	Preoperatif	49
4.7.2	Randomisasi	50
4.7.3	Pemberian Perlakuan.....	50
4.7.4	Pengamatan dan Pengambilan Data	51
4.7.5	Rescue Analgesia	52
4.7.6	Efek Sampling	52
4.7.7	Pengamatan dan Pengambilan Data di Ruang.....	52
4.7.8	Kerangka elitian	54
4.8	Pengumpulan Data, Penyajian Data, dan Analisis statistik	55
4.8.1	Pengumpulan Data	55
4.8.2	Penyajian Data	55

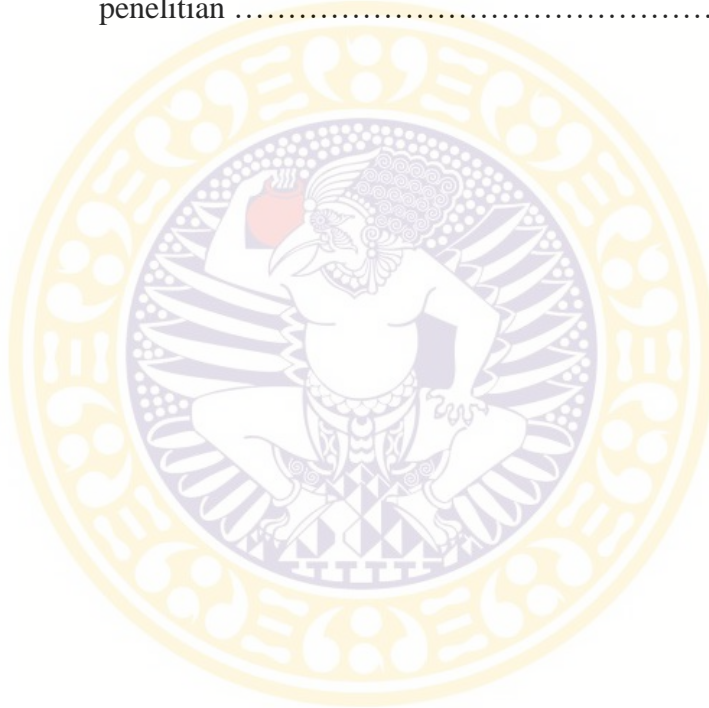
4.8.3 Analisis statistik	55
4.9 Izin Penelitian	55
4.10 Aspek Etika dalam Penelitian	55
BAB V. Hasil Penelitian	57
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	57
5.2 Deskripsi Data Hasil Penelitian	60
5.3 Rescue analgesia dan efek samping	65
BAB VI. Pembahasan	69
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	69
6.2 Pengaruh pemberian tramadol dan paracetamol oral terhadap nilai Numeric Rating Scale (NRS) atau Wong Baker Faces Pain Scale pasca operasi.....	71
6.3 Pengaruh Tramadol dan Paracetamol Oral terhadap Kebutuhan Opioid (fentanyl).....	73
6.4 Pengaruh Tramadol dan Paracetamol Oral terhadap Efek Samping yang muncul saat Preoperatif dan Pascaoperatif	74
BAB VII. Penutup.....	76
7.1 Kesimpulan	76
7.2 Keterbatasan penelitian.....	77
7.3 Saran	77
Daftar Pustaka	79
Lampiran	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Jalur Ascending dan Descending pada Jalur Pengolahan Nyeri	13
Gambar 2.2	Tahapan proses nosisepsi: transduksi, transmisi, persepsi, dan modulasi	18
Gambar 2.3	Wong Baker Faces Pain Scales	22
Gambar 2.4	Numeric Rating Scale (NRS)	22
Gambar 2.5	Visual Analogue Scale (VAS)	23
Gambar 2.6	Pilihan terapi analgetik sehubungan dengan postoperative pain expected berdasarkan tipe pembedahan	27
Gambar 2.7	Manajemen nyeri pascaoperatif	29
Gambar 2.8	Tempat kerja berbagai jenis analgesia pada proses pengolahan nyeri	31
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	40
Gambar 4.1	Skema Rancangan Penelitian	43
Gambar 4.2	Numeric Rating Scale.....	48
Gambar 4.3	Wong Baker Faces Pain Scales	48
Gambar 4.4	Kerangka Penelitian	54

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1	Prosentase jenis operasi pada masing – masing kelompok penelitian	58
Grafik 5.2	Nilai Skala Nyeri pada Kelompok Perlakuan	62
Grafik 5.3	Nilai Skala Nyeri pada Kelompok Kontrol	63
Grafik 5.4	Penggunaan fentanyl pada saat induksi, durante operasi dan di ruang pulih sadar	66
Grafik 5.5	Efek samping paca operasi yang muncul pada kelompok penelitian	67



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Tipe Serabut Aferen Sensorik Primer	15
Tabel 2.2	Hubungan tipe pembedahan dengan skor nyeri postoperatif	25
Tabel 2.3	Antisipasi Nyeri Pascaoperatif akibat Tindakan Pembedahan dan Pemilihan Analgesia	26
Tabel 5.1	Karakteristik Demografi Usia, Jenis Kelamin, PS ASA, Berat Badan, Tinggi Badan, BMI, Lama Operasi, Jumlah Perdarahan, Fentanyl Induksi dan Waktu Pemberian Tramadol Drip	58
Tabel 5.2	Karakteristik Demografi Jenis Operasi pada masing- masing penelitian	59
Tabel 5.3	Perbedaan nyeri pada masing- masing kelompok penelitian berdasarkan parameter Numeric Rating Scale (NRS) dan Wong Baker Faces Pain Scale	61
Tabel 5.4	Kebutuhan rescue analgetik (fentanyl) selama induksi, durante operasi dan post operatif di ruang pulih sadar	65
Tabel 5.5	Jumlah pasien yang mengalami efek samping pada masing- masing kelompok penelitian	67

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan salah satu keluhan pasien yang umum yang dihadapi oleh para tenaga kesehatan dan menjadi nomor satu penyebab ketidakhadiran dan kecacatan.¹ *International Association for the Study of Pain* mendefinisikan nyeri sebagai "pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial yang digambarkan dalam kerusakan tersebut". Definisi ini mengakui adanya interaksi antara aspek sensorik fisiologis dari nyeri dan aspek emosional dan psikologis. Respons terhadap nyeri dapat sangat bervariasi antara individu yang berbeda maupun pada orang yang sama pada waktu yang berbeda.²

Nyeri akut umum terjadi pada pasien rawat inap, terutama pada pasien pascaoperasi. Manajemen nyeri pascaoperasi sampai saat ini merupakan tantangan yang cukup sulit bagi ahli anestesi meskipun nyeri akut dapat diprediksi setelah operasi. Berdasarkan data survey, lebih dari 80% pasien bedah dilaporkan mengalami nyeri sedang dan 31-37% pasien mengalami nyeri berat sampai sangat berat.³ Penanganan nyeri yang tidak adekuat pasca operasi dapat mengakibatkan banyak konsekuensi yang tidak diinginkan seperti ketidaknyamanan pasien, peningkatan risiko iskemia miokard, gangguan rehabilitasi, gangguan penyembuhan luka, motilitas gastrointestinal yang tertunda, perubahan kekebalan tubuh, komplikasi paru karena gangguan

usaha respirasi yang berkurang, dan peningkatan risiko tromboemboli karena imobilisasi.⁴

Pengelolaan nyeri pasca operasi merupakan salah satu faktor yang paling penting dalam menentukan kapan pasien dapat dengan aman dipindah dari ruang pulih sadar dan memiliki pengaruh besar pada kemampuan pasien untuk melanjutkan kegiatan normal mereka sehari-hari. Pemberian analgesia perioperatif sejak dahulu telah tersedia berupa analgesik opioid. Namun, penggunaan luas opioid dikaitkan dengan berbagai efek samping perioperatif, seperti depresi ventilasi, mengantuk dan sedasi, mual dan muntah pasca operasi (PONV), pruritus, retensi urin, ileus, dan sembelit sehingga dapat memperlama masa perawatan di rumah sakit. Penggunaan analgesik opioid intraoperatif dosis besar secara bolus atau infus kontinu dapat meningkatkan nyeri pasca operasi sebagai akibat dari eliminasi secara cepat dan terjadinya toleransi akut. Selain itu, telah disarankan oleh *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* bahwa penggunaan berlebihan dari analgesik opioid pasca operasi menyebabkan penurunan tingkat kepuasan pasien.⁵

Ahli anestesi dan ahli bedah saat ini beralih ke teknik analgesik non-opioid sebagai *adjuvant* untuk mengelola rasa nyeri selama periode perioperatif untuk meminimalkan efek samping obat analgesik. Multimodal atau teknik analgesik "*balance*" yang melibatkan penggunaan dosis yang lebih kecil dari opioid dalam kombinasi dengan obat analgesik non-opioid, seperti anestesi lokal, ketamin, *acetaminophen* dan obat antiinflamasi nonsteroid

(NSAID), menjadi pendekatan yang semakin populer untuk mencegah nyeri pasca operasi.⁵

Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting) yang diperbarui tahun 2012 oleh *American Society of Anesthesiologists* (ASA) menyatakan bahwa penggunaan acetaminophen, NSAID, COXIB dapat dijadikan pertimbangan untuk pengelolaan nyeri akut pasca operasi sebagai bagian dari konsep multimodal analgesia. Meskipun obat-obat tersebut mungkin tidak mencukupi untuk mengobati nyeri berat (*severe*) sebagai regimen tunggal, tetapi obat tersebut dapat dikombinasikan dengan opioid dan dapat menurunkan kebutuhan dosis opioidnya, sehingga kemungkinan muncul efek samping opioid dapat diturunkan. Penggunaan analgesik non-opioid sangat beragam, dapat diberikan secara preoperatif sebagai bagian dari regimen preemtif atau preventif, dapat digunakan saat intraoperatif untuk menghambat nonsisepsi pembedahan bersama dengan opioid atau dengan anestesi regional, dan dapat dipakai untuk pengendalian nyeri pasca operatif untuk meningkatkan efikasi dari opioid dan mengurangi efek sampingnya.⁴

Analgesia preemtif didefinisikan sebagai pemberian analgesia yang dimulai sebelum operasi berjalan untuk mencegah pembentukan sensitisasi baik perifer maupun sentral yang ditimbulkan oleh insisi pembedahan dan cedera inflamasi yang terjadi selama operasi dan pada periode pasca operasi dini. Karena hal ini memberikan efek pelindung pada sistem nosisepsinya, analgesia preemtif memiliki potensi untuk menjadi lebih efektif daripada pengobatan analgesik yang sama yang diberikan setelah operasi dimulai.

Sebagai hasilnya, analgesia preemtif dapat mengurangi rasa nyeri pasca operasi segera (*immediate postoperative pain*) dan juga mencegah perkembangan terjadinya nyeri kronis dengan mengurangi pengolahan stimulus nyeri pada system saraf pusat.⁶

Acetaminophen dan tramadol (opioid sintesis) merupakan analgetik yang sering digunakan untuk penanganan nyeri pasca operasi pada pasien dewasa. Pemakaian pada pasien dewasa sebagai analgetik preemtif masih jarang dilakukan, khususnya secara rute per-oral. Mengingat pemberian multimodal analgesik seperti acetaminophen dan opioid tramadol dapat memberikan fungsi sinergis, maka dosis masing-masing obat dapat diturunkan guna mengurangi efek samping yang dapat ditimbulkan. Karena belum pernah adanya studi serupa, maka diperlukan penelitian mengenai efektivitas acetaminophen dan tramadol oral sebagai preemptive analgesia terhadap nyeri intraoperatif dan pascaoperatif pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum.

1.1.Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* untuk manajemen nyeri intraoperatif dan pascaoperatif pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum?.

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* untuk manajemen nyeri intraoperatif dan pascaoperatif pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum.

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* terhadap skor nyeri pascaoperatif (*Numeric Rating Scale* dan *Wong-Baker Faces Pain Scale*) pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum.
2. Mengetahui efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* terhadap respons nyeri intraoperatif (frekuensi jantung dan tekanan darah) pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum.
3. Mengetahui efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* terhadap jumlah penggunaan opioid intra dan pascaoperatif pada pasien operasi dengan anestesi umum.
4. Mengetahui angka kejadian efek samping pemberian kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* pada pasien yang menjalani operasi dengan general anestesi di ruang pulih sadar GBPT RSUD Dr. Soetomo.

1.3 Mafaat Penelitian

1.3.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Memberikan tambahan informasi terkait potensi penggunaan kombinasi kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* yang dapat dijadikan dasar dalam pengembangan keilmuan di masa depan.

1.3.2 Manfaat untuk penderita

Meningkatkan kenyamanan pasien yang menjalani operasi elektif ketika menghadapi operasi dan dapat mempercepat mobilisasi pasien pascaoperasi sehingga mengurangi masa perawatan di rumah sakit serta membantu penghematan biaya perawatan pasien selama masa pemulihan pascaoperasi.

1.3.3 Manfaat bagi dokter

Protokol pemberian kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* dapat dijadikan sebagai pilihan dalam persiapan preoperatif pasien yang akan menjalani operasi elektif (yang tidak memiliki kontraindikasi) agar dapat menurunkan penggunaan opioid intraoperatif dan pascaoperatif serta menurunkan angka nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Nyeri

International Association for the Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai "pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial yang digambarkan dalam kerusakan tersebut".² Definisi ini menyatakan bahwa rasa nyeri tidak hanya sebuah pengalaman sensorik, tetapi terkait juga dengan tanggapan afektif dan kognitif seseorang. Definisi ini juga mengakui bahwa hubungan antara rasa nyeri dan kerusakan jaringan belum tentu berkorelasi. Dengan demikian, pemahaman tentang substrat anatomi dan mekanisme fisiologis di mana stimulus berbahaya dan tidak berbahaya yang dirasakan seseorang dapat memberikan latar belakang penting untuk menangkap mekanisme nyeri akut dan kronis, dan tindakan terapi farmakologis yang tepat untuk nyeri tersebut.⁷ *Somatosensation* adalah proses fisiologis dimana substrat saraf diaktifkan oleh rangsangan fisik yang menghasilkan sebuah persepsi tentang apa yang kita gambarkan sebagai sentuhan, tekanan, dan nyeri. Nosisepsi adalah fungsi normal dari sistem fisiologis tubuh terhadap stimulus berbahaya yang berpotensi merusak jaringan. Mekanisme nosisepsi mencakup empat proses yaitu transduksi, transmisi, persepsi, dan modulasi.^{7,8}

Secara klinis, tingkat nosisepsi ditentukan oleh bukti nyata dari kerusakan jaringan. Nyeri, berbeda dengan nosisepsi, merupakan sebuah pengalaman nyata. Sementara aktivasi stimulus yang diinduksi oleh jalur saraf

aferen memegang peranan penting, faktor lain seperti perubahan dalam pengolahan somatosensori setelah cedera pada jaringan dan saraf serta faktor psikososial yang dapat mempengaruhi persepsi keseluruhan nyeri.⁷

2.2 Klasifikasi Nyeri

Secara patofisiologi nyeri dapat dibagi menjadi dua tipe utama yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropati. Pemahaman tentang perbedaan mekanisme kedua tipe nyeri ini dibutuhkan terutama dalam hal pemberian terapi farmakologis yang sesuai.^{8,9}

1. Nyeri nosiseptif merupakan tipe respon normal atau fisiologis terhadap stimulus yang berbahaya dan berfungsi untuk mendeteksi, melokalisasi, dan membatasi kerusakan jaringan yang telah terjadi atau potensial akan terjadi. Nyeri ini muncul ketika cedera jaringan mengaktifkan reseptor nyeri spesifik yang disebut nosiseptor, yang sensitif terhadap stimulus berbahaya. Nosiseptor dapat merespon panas, dingin, getaran, peregangan dan zat kimia yang dilepaskan dari jaringan dalam menanggapi kekurangan oksigen (iskemia), gangguan jaringan atau peradangan (inflamasi). Nyeri nosiseptif ini cukup responsif terhadap pemberian analgetik non opioid maupun opioid. Jenis nyeri nosiseptif ini dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral tergantung pada lokasi nosiseptor diaktifkan.^{8,9}

- Nyeri somatik disebabkan oleh aktivasi nosiseptor dari jaringan superfisial seperti kulit, mukosa mulut, hidung, uretra, anus, dll atau dari jaringan dalam (*deep*) seperti tulang, sendi, otot atau jaringan ikat. Nyeri somatik superfisial dapat ditunjukkan dengan baik dan

digambarkan sebagai nyeri tajam, menusuk, berdenyut, atau sensasi terbakar. Sedangkan nyeri somatik dalam berbeda dengan nyeri somatik superfisial, tidak dapat ditunjukkan dengan baik dan biasanya digambarkan sebagai nyeri tumpul.^{2,8,9}

- Nyeri visceral disebabkan oleh aktivasi nosiseptor pada organ dalam atau selaput penutup organ tersebut seperti pleura parietalis, perikardium, atau peritoneum. Hal ini dapat terjadi karena infeksi, distensi dari cairan atau gas, peregangan atau kompresi, atau karena adanya pengaruh dari tumor di daerah organ tersebut.^{8,9}
2. Nyeri neuropati merupakan respon abnormal dari system saraf perifer atau system saraf pusat terhadap input sensoris. Nyeri ini disebabkan oleh kerusakan struktural dan disfungsi sel saraf dalam sistem saraf perifer atau system saraf pusat. Setiap proses yang menyebabkan kerusakan pada saraf, seperti proses metabolisme, trauma, infeksi, iskemia, zat beracun atau gangguan autoimun, dapat mengakibatkan nyeri neuropatik. Selain itu, nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh kompresi saraf atau pengolahan abnormal dari sinyal nyeri oleh otak dan sumsum tulang belakang.^{8,9}

Secara klinis, nyeri dapat dibagi menjadi 2 macam, antara lain:

1. Nyeri Akut

Nyeri akut disebabkan oleh stimulus berbahaya akibat cedera, proses penyakit, atau gangguan fungsi dari jaringan otot atau organ dalam. Nyeri ini merupakan tipe nyeri nosiseptif dan berfungsi untuk mendeteksi, melokalisir, dan membatasi kerusakan jaringan yang telah terjadi. Bentuk yang paling umum meliputi pascatrauma, pascaoperasi, dan nyeri obstetri

serta rasa sakit yang terkait dengan penyakit medis akut, seperti infark miokard, pankreatitis, dan batu ginjal.

Sebagian besar bentuk nyeri akut adalah *self-limited* dan dapat sembuh dengan pengobatan dalam beberapa hari atau minggu. Ketika nyeri akut tidak diatasi dengan baik karena gangguan penyembuhan atau pengobatan yang tidak memadai, nyeri akut ini dapat berkembang menjadi nyeri kronis.²

2. Nyeri Kronis

Nyeri kronis adalah nyeri yang menetap setelah terjadi penyembuhan luka. Masa penyembuhan ini biasanya dapat bervariasi dari 1 sampai 6 bulan. Nyeri kronis dapat berupa nosiseptif, neuropati, atau campuran keduanya. Ciri khas yang membedakan dengan nyeri akut adalah adanya mekanisme psikologis atau faktor lingkungan yang memegang peran utama. Bentuk yang paling umum dari nyeri kronis biasanya terkait dengan gangguan muskuloskeletal, gangguan organ kronis, lesi saraf perifer (termasuk *diabetic neuropathy*, *phantom limb pain*, dan *postherpetic neuralgia*), lesi sistem saraf pusat (stroke, cedera tulang belakang, dan multiple sclerosis), dan nyeri kanker. Nyeri pada gangguan muskuloskeletal (misalnya, rheumatoid arthritis dan osteoarthritis) sebagian besar nosiseptif, sedangkan nyeri yang terkait dengan gangguan saraf perifer atau sentral terutama neuropati.²

2.3 Anatomi dan Fisiologi Nyeri

Anatomi nyeri terdiri dari jalur *ascending* dan jalur *descending*. Jalur *ascending* mempunyai fungsi utama untuk menyampaikan impuls saraf yang

berhubungan dengan nyeri dari perifer menuju ke otak. Jalur *descending* memiliki dua fungsi utama sebagai proses persepsi dan proses modulasi supraspinal dari pengolahan nyeri. Daerah otak yang berhubungan dengan nyeri memberikan fungsi utama dari persepsi, modulasi, afektif, dan komponen perilaku terhadap nyeri. Selain itu, terdapat komponen lain dari anatomi nyeri yang mempunyai fungsi utama sebagai modulasi nyeri antara lain meliputi *spinal interneuron*, *glial system*, dan sistem saraf simpatis.¹⁰

2.3.1 Jalur Ascending

Jalur ascending merupakan jalur tiga neuron yang dimulai dari perifer, berjalan melalui saraf perifer dan *dorsal horn* dari *spinal cord*, kemudian mencapai thalamus dan tiba pada korteks serebri.

First-order neuron (disebut juga sebagai neuron sensoris perifer/primer atau neuron nosiseptor atau nosiseptor sederhana) bermula dari ujung terminal saraf perifer. Badan sel saraf tersebut berada pada *dorsal root ganglion* yang ada di sebelah luar dari *spinal cord* bagian dorsal. Saraf ini memasuki *spinal cord* melalui *dorsal root* dan sinapsis melewati ujung terminal saraf pusat yang berhubungan dengan second-order neuron, yang berada pada permukaan lamina dari *dorsal horn*.

Second-order neuron (disebut juga neuron sekunder, neuron proyeksi, neuron transmisi, *dorsal horn neuron* atau *spinal neuron*) bermula dari *dorsal horn* pada *spinal cord* menyilang ke sisi kontralateral, kemudian naik melalui *spinal cord* dan berakhir di *thalamus* atau area otak lainnya seperti *Parabrachial Area (PBA)*.

Third-order neuron (disebut juga neuron tersier) bermula dari *thalamus* dan berakhir di korteks serebri, jalur ini bertanggung jawab untuk lokalisasi sensorik dan aspek diskriminatif dari persepsi nyeri. Jalur lain dari *third-order neuron* bermula dari *PBA* dan berakhir pada *limbic system*, jalur ini bertanggung jawab untuk aspek afektif dari nyeri.¹⁰

2.3.2 Jalur Descending

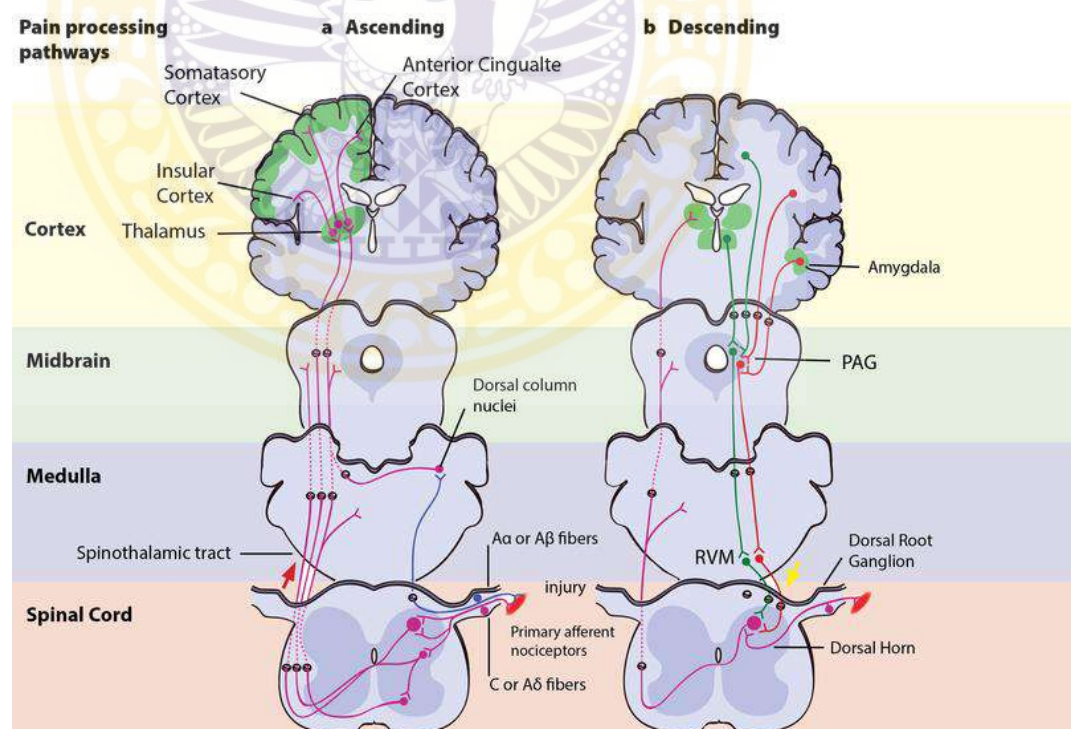
Jalur descending terdiri dari dua tipe fungsional yaitu fasilitasi (memperkuat persepsi nyeri) dan inhibisi (melemahkan persepsi nyeri). Keduanya bermula dari area otak seperti *limbic system*, *PBA*, *periaqueductal gray*, *nucleus raphe manus* dan *rostral ventromedial medulla*. Mereka berkumpul di sinapsis (baik presinaps maupun post sinaps) antara first-order neuron dan second-order neuron di dorsal horn dari spinal cord. Mereka memodulasi transmisi ke atas dari impuls nyeri yang diterima dengan cara fasilitasi atau inhibisi.¹⁰

2.3.3 Korteks Serebri

Tidak ada satu "*pain center*" di otak, tetapi yang ada yaitu daerah yang saling berhubungan di korteks serebral di mana berbagai aspek yang berbeda dari nyeri diolah ("*pain matrix*"). *Pain matrix* terdiri dari area korteks serebri (tempat di mana *third-order neuron* berhenti) antara lain korteks somatosensory primer dan sekunder, *insular cortex*, *anterior cingulate cortex*, dan korteks prefrontal. Korteks somatosensori primer dan sekunder berkaitan dengan aspek sensorik, persepsi, lokalisir, dan diskriminatif dari pengalaman nyeri. Sebaliknya, daerah seperti *insular cortex*, *anterior cingulate cortex*, *limbic system*, dan hipotalamus berkaitan

dengan afektif, emosional, dan aspek perilaku nyeri. Daerah otak lainnya berkaitan dengan asal permulaan jalur *descending*.

Selain di atas, ada beberapa daerah atau komponen lain dari anatomi nyeri. Ada *spinal interneurons* (eksitasi atau inhibisi) yang menghubungkan sebagian dari *first-order neuron* dan *second-order neuron* di *dorsal horn* dari *spinal cord*. Ada *glial cells* seperti astrosit dan mikroglia (bersama dengan interneuron memegang peran penting dalam sensitisasi nyeri pusat dan nyeri neuropatik) dan sistem saraf simpatik (pada nyeri akut inflamasi, sistem saraf simpatik ini melepaskan *neurotransmitter* epinefrin dan norepinefrin di daerah inflamasi lokal dan ikut memberikan kontribusi pada “*inflammatory soup*”, selain itu saraf simpatik juga dapat terlibat dalam beberapa sindrom nyeri kronis).¹⁰



Gambar 2.1. Jalur Ascending dan Descending pada Jalur Pengolahan Nyeri.

<http://nobaproject.com/modules/touch-and-pain>

2.4 Mekanisme Nyeri

2.4.1 Tahapan Proses Nosisepsi

Tahapan proses nosisepsi adalah sebagai berikut:

1. Transduksi

Proses di mana adanya stimulus berbahaya (berupa mekanik, termal, kimia) pada ujung terminal dari nosiseptor perifer yang dikonversi ("*transduced*") menjadi aktivitas listrik dalam terminal, sampai menjadi potensial aksi impuls saraf.¹⁰

Selain itu stimulus berbahaya tersebut juga menyebabkan pelepasan komponen/senyawa inflamasi seperti serotonin, bradikinin, histamin, substansi P, dan prostaglandin yang memicu aktivasi nosiseptor. Senyawa tersebut disebut juga sebagai "*inflammatory soup*".^{8,10}

Prostaglandin merupakan salah satu senyawa yang berperan penting dalam proses inflamasi, zat ini terbentuk ketika ada fosfolipid yang dipecah oleh enzim fosfolipase menjadi asam arakidonat, kemudian asam arakidonat akan dipecah oleh enzim *cyclooxygenase* (COX) menjadi kumpulan prostaglandin.^{8,10}

2. Transmisi

Merupakan proses di mana impuls saraf berjalan (terkonduksi) sepanjang *first-order neuron* untuk mencapai sinaps dengan *second-order neuron*. Terdapat tiga jenis utama saraf aferen yaitu A β , A δ , dan C. Serabut A δ dan C membawa sensasi nyeri dari perifer ke pusat (contohnya *first-order neuron*/nosiseptor). serabut-serabut A β

biasanya tidak membawa sensasi nyeri. Pada nyeri neuropatik, sensasi yang dibawa oleh serabut ini dapat diartikan sebagai sensasi nyeri atau sensasi lain yang tidak menyenangkan (*dysesthesia*). Serabut A δ (mempunyai membran myelin tipis) mengirimkan impuls nyeri lebih cepat dari serabut C (tidak punya membran myelin), menghasilkan onset cepat (<1 detik), terlokalisasi baik, sensasi tajam atau menyengat dengan durasi pendek ("*first pain*"). Serabut A δ berfungsi untuk memberitahukan segera kepada organ tubuh tentang adanya cedera nyata atau potensial terjadinya cedera, untuk melokalisasi daerah cedera, dan untuk memulai respon refleks penarikan (*withdrawal*) untuk melindungi organ tubuh. Serabut C tidak punya membrane myelin dan memiliki ambang batas tinggi, biasanya polimodal (misalnya, menanggapi secara nonspesifik terhadap stimulus suhu, mekanik, atau kimia) dan menyebabkan persepsi nyeri tertunda (detik ke menit) yang dijelaskan seperti luka bakar, sensasi tertusuk yang sering berkepanjangan dan dapat menjadi semakin lebih tidak nyaman ("*nyeri kedua*").^{8,10}

	A β	A δ	C
Membran Myelin	Ada	Ada (tipis)	Tidak ada
Diameter (μ)	6-12	2-5	0,2-1,5
Kecepatan Konduksi (m/detik)	30-50	5-25	<2
Ambang Stimulasi	Rendah	Tinggi	Tinggi
Diaktivasi oleh	Tekanan, getaran	Stimulus berbahaya	Stimulus berbahaya

Tabel 2.1. Tipe Serabut Aferen Sensorik Primer

Sinaps di antara *first-order* dan *second-order neuron* (baik secara langsung maupun melalui interneuron singkat) di *dorsal horn* dari *spinal cord* sangat penting untuk transmisi impuls nyeri lebih lanjut dan perubahan karakteristik sinyal nyeri (*spinal pain modulation*, "sensitisasi sentral"). *First-order neuron* terutama melepaskan neurotransmitter glutamat di celah sinaps. *Second-order neuron* memiliki reseptor *glutamatergic* dan beberapa reseptor lainnya, yang menerima ligan masing-masing dari sumber lain seperti rangsangan dan inhibisi *spinal interneuron*, sel-sel glial (astrosit dan mikroglia), neuron lokal lainnya, dan jalur neuron *descending* dari pusat otak yang lebih tinggi (*periaqueductal gray*, *rostral ventromedial medulla*). *Second-order neuron* mengintegrasikan masukan dari semua sumber tersebut, dan aktivitas listrik final yang dihasilkan ditransmisikan ke atas melalui jalur *ascending* ke thalamus dan ke pusat lainnya di otak (seperti *PBA*).^{8,10}

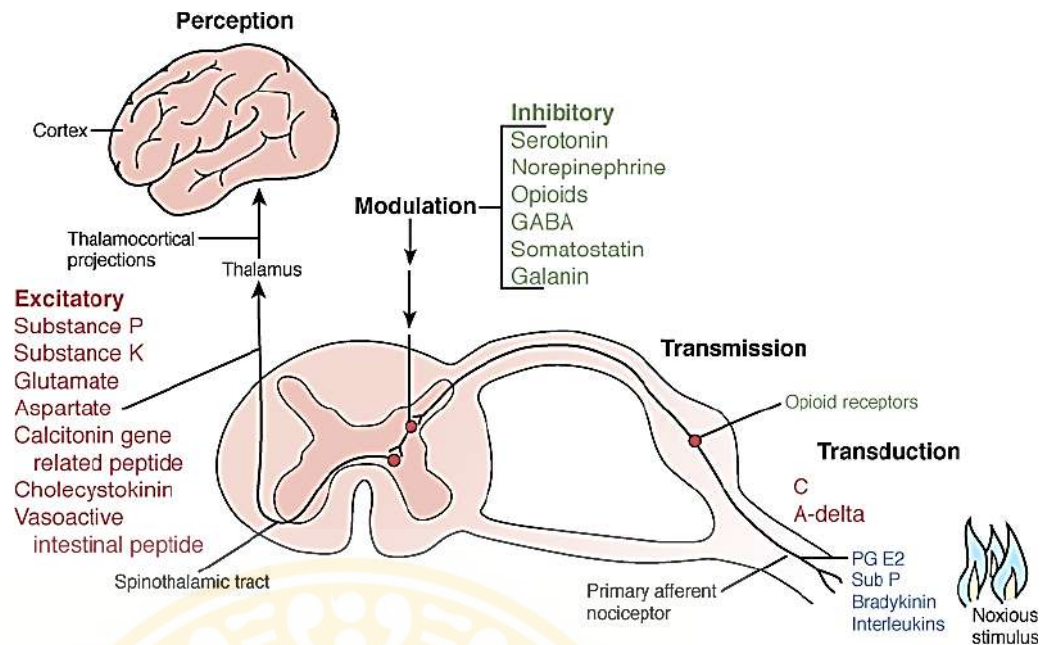
3. Persepsi

Proses pengalaman secara sadar dan nyata tentang nyeri, baik aspek sensorik (lokalisasi, karakter, diskriminasi) maupun aspek afektif (emosional). Persepsi, yang dapat dilihat sebagai hasil akhir dari aktivitas saraf yang berhubungan dengan transmisi informasi tentang peristiwa berbahaya, melibatkan kesadaran akan nyeri. Hal ini membutuhkan aktivasi struktur otak yang lebih tinggi, termasuk korteks serebri. Proses-proses yang kompleks ini menghasilkan

jaringan *gray matter* kortikal dan subkortikal ketika transmisi informasi tentang peristiwa berbahaya mencapai ambang persepsi.^{8,10}

4. **Modulasi**

Modulasi dari sinyal saraf aferen dihasilkan dengan tujuan menanggapi rangsangan berbahaya yang terjadi pada setiap tingkat, dari perifer hingga korteks. Mengingat pentingnya fisiologi ini, modulasi biasanya dianggap kunci terakhir dari proses nosisepsi. sistem saraf perifer, saraf pusat dan puluhan zat kimia saraf terlibat dalam proses-proses modulasi. Opioid endogen (ditemukan di seluruh saraf perifer dan saraf pusat) dan opioid eksogen yang diberikan akan menghambat aktivitas neuron melalui tindakan yang diawali pengikatan terhadap reseptor opioid. neurotransmitter inhibisi sentral lain yang penting dalam modulasi nyeri termasuk serotonin dan norepinefrin, yang dihasilkan pada *spinal cord* dan batang otak oleh serabut *descending* dari sistem modulasi. Antidepresan mengurangi rasa sakit dengan cara menghalangi pengambilan kembali (penyerapan kembali) serotonin dan norepinefrin oleh tubuh, membuat mereka lebih tahan untuk melawan rasa sakit.^{8,10}



Gambar 2.2. Tahapan proses nosisepsi: transduksi, transmisi, persepsi, dan modulasi.
Mattox K. Trauma. 7th edition. 2013

2.4.2 Sensitisasi perifer

Respon inflamasi akibat kerusakan jaringan akan mengaktifkan kaskade nyeri yang merangsang terjadinya sensitisasi perifer dan sentral pada jalur nosiseptif. Rangsangan berbahaya akan menyebabkan pelepasan selektif peptida dan non-peptida pada jaringan perifer yang akan mensensitisasi *peripheral nerve endings*.

Terlepasnya mediator yang mengandung inflamasi seperti ion kalium, hydrogen, serotonin, bradikinin, substansi P, histamin dan produk-produk siklooksigenase dan *lipoksigenase* dari metabolisme asam arakidonat yang menghasilkan prostaglandin. Mediator kimia inilah yang menyebabkan sensitisasi dari kedua nosiseptor tersebut di atas.

Akibat dari sensitisasi ini, rangsang lemah yang normal dan tidak menyebabkan nyeri kemudian akan terasa nyeri. Peristiwa ini disebut

sensitisasi perifer yang ditandai dengan meningkatnya respon terhadap stimulus berbahaya pada jaringan yang rusak. Jadi sensitisasi perifer diinduksi oleh adanya perubahan neurohormonal pada daerah jaringan yang rusak dan sekitarnya. Untuk mencegah sensitisasi primer dapat dilakukan dengan menekan efek mediator kimia tersebut, dengan anti enzim siklooksigenase yang terdapat pada obat antiinflamasi non steroid (NSAID).^{2,7,10}

2.4.3 Sensitisasi sentral

Suatu stimulus berbahaya yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan yaitu inflamasi akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Aktivitas sel kornu dorsalis akan meningkat seiring dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan sangat penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus berbahaya. Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-order neuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama dan *second-order neuron* sebagai neuron penerima dari neuron pertama. *Second-order neuron* yang memainkan peran modulasi yang dapat memfasilitasi atau menghambat suatu stimulus berbahaya. Nosiseptif *second-order neuron* di kornu dorsalis terdiri atas dua jenis yaitu *nociceptive-specific neuron* yang secara khusus respon terhadap impuls dari serabut A δ dan serabut C. Keduanya disebut *wide-dynamic range neuron* yang responsif terhadap stimulus berbahaya maupun stimulus tidak berbahaya yang menyebabkan menurunnya respon threshold serta meningkatnya *receptive field*, sehingga terjadi peningkatan signal transmisi ke otak dan menyebabkan peningkatan

persepsi nyeri. Perubahan ini disebut sebagai sensitisasi sentral. Perubahan-perubahan ini penting pada kondisi nyeri akut seperti nyeri pascaoperasi dan perkembangan lanjutannya menjadi nyeri kronis. Perubahan ini berupa *hyperalgesia*, *allodynia* dan perluasan daerah nyeri di sekitar luka.^{2,7,10}

Prinsip dasar pengelolaan nyeri pascaoperasi yaitu mencegah atau meminimalisir terjadinya sensitisasi perifer dengan pemberian obat-obat *NSAID* dan mencegah atau menekan terjadinya sensitisasi sentral dengan pemberian opiate atau anestetik lokal utamanya jika diberikan secara sentral. Sehingga dapat disimpulkan bahwa karakteristik nyeri pasca bedah adalah terjadinya sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral.^{7,10,11}

2.5 Penilaian Nyeri^{12,13}

Sejumlah cara penilaian nyeri dikembangkan untuk mengukur nyeri pada anak dan dewasa. Pengukuran nyeri dibagi menjadi 3 kategori, yaitu skor parameter perilaku (*behavioral measures*), atau fisiologis (*physiologic measures*) yang dapat disebut sebagai pengukuran obyektif (*objektif measures*) dan laporan dirinya (*self reported measures*) yang digunakan pada anak yang dapat mengukur derajat nyerinya sendiri dan orang dewasa yang disebut sebagai pengukuran subyektif (*subjective measures*).

a. Pengukuran obyektif (*objective measures*)

1. Skor parameter perilaku (*behavioral measures*)

Pengkajian perilaku sangat berguna untuk mengukur nyeri pada bayi dan anak preverbal yaitu anak yang belum memiliki kemampuan untuk mengkomunikasikan nyeri yang dirasakan, atau

pada anak dengan gangguan mental yang memiliki keterbatasan dalam menyampaikan kalimat yang memiliki arti. Pengukuran nyeri melalui pengamatan perilaku seringkali reliabel dalam mengukur nyeri akut.

Terdapat beberapa skala pengkajian perilaku yang dapat digunakan antara lain :

a) FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) *pain assessment tool*

b) CHEOPS (*Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*)

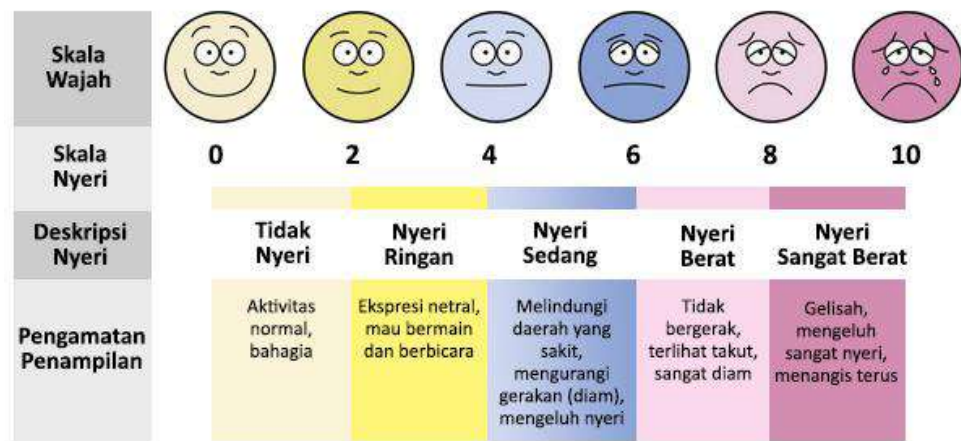
2. Pengukuran secara fisiologis (*physiologic measures*)

Pengukuran fisiologis tidak dapat dipisahkan dari respon tubuh terhadap nyeri dan bentuk stress lainnya pada tubuh. Paramater fisiologis seperti denyut nadi, pernafasan, tekanan darah, telapak tangan berkeringat, level kortisol, oksigen transkutaneus, vagal tone, konsentrasi endorphen. Paramater ini tidak menunjukkan lokasi nyeri, tetapi memberikan informasi yang berguna mengenai tingkat distress anak secara umum yang mengalami nyeri. Penilaian nyeri secara fisiologis berguna untuk bayi dan anak yang belum atau tidak bisa berkomunikasi secara verbal.

b. Pengukuran subyektif (*subjective measures*)

Terdapat beberapa skala pengukuran nyeri pada anak yang lebih besar yang dapat berkomunikasi secara verbal dan orang dewasa, antara lain:

1. *FACES Pain Rating Scale (Wong and Baker, 1983)*



Gambar 2.3. Wong Baker Faces Pain Scales

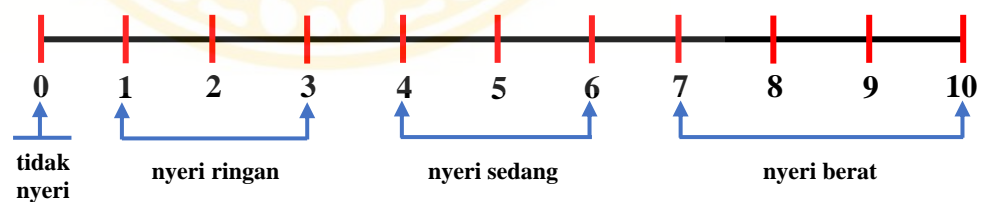
Indikasi:

Digunakan pada orang dewasa dan yang tidak dapat menggambarkan intensitas nyeri dengan angka tetapi dapat menunjuk gambar mana yang paling sesuai dengan yang dirasakan.

Skor nyeri:

skor 0-1: tidak nyeri; 2-3: nyeri ringan; 4-6: nyeri sedang;

7-9: nyeri berat; 9-10: amat sangat nyeri.

2. *Numeric Rating Scale*

Gambar 2.4. Numeric Rating Scale

Digunakan pada orang dewasa dan anak yang dapat berkomunikasi secara verbal dengan menunjuk angka untuk melambangkan intensitas nyeri yang dirasakan, yang dilambangkan dengan angka 1- 10

Skor nyeri:

Skor 0: tidak nyeri; skor 1-3: nyeri ringan; skor 4-6: nyeri sedang;
skor 7-10: nyeri berat

3. *Visual Analogue Scale (VAS)*



Gambar 2.5. *Visual Analogue Scale (VAS)*

2.6 Respon nyeri pada anestesi umum

Penilaian nyeri pada pasien yang sudah dilakukan anestesi umum itu sulit karena pasien tidak sadar . Tanda klinis seperti tekanan darah, denyut jantung, keringat dan air mata merupakan salah satu tanda otonom yang timbul pada pasien yang sedang dilakukan anestesi. Pasien dengan kondisi “non verbal” selama tindakan anestesi umum, respon fisiologis dari stimulus intraoperative menjadi indikator penting dari penilaian anestesi yang adekuat.

Peningkatan respirasi dan hemodinamik (denyut jantung dan tensi) merupakan salah satu indikator dari nyeri pada pasien dengan anestesi umum. Secara tidak langsung, kondisi kulit yang lembab dan lengket juga merupakan indikator nyeri yang relevant. Faktor lain yang berkontribusi untuk sensitisasi nosiseptor adalah suhu. Perubahan suhu diakibatkan aktivasi nosiseptor ketika keluarnya mediator – mediator akibat suatu injury ataupun inflamasi. Respon yang berhubungan dengan mata seperti reaksi pupil dan keluarnya air mata

dikatakan juga sebagai indikator yang relevan untuk nyeri pada pasien dengan anestesi umum.¹⁴

2.7 Skala Nyeri Akibat Pembedahan

Regio oral dan maxillofacial merupakan bagian yang kompleks dari tubuh dengan struktur anatomi yang juga kompleks. Regio kepala dan leher mempunyai banyak struktur penting pada area yang relatif kecil. Struktur-struktur di daerah kepala dan leher terdiri dari tulang, struktur neurovaskuler, beberapa kelenjar (kelenjar saliva, kelenjar lakrimalis), berbagai muskulus, mata, hidung dan kulit.¹⁵

Terdapat banyak sekali kondisi yang dapat terjadi pada regio kepala dan leher, mulai dari defek *developmental*, trauma, beberapa kondisi patologis baik tumor jinak atau ganas akan berdampak secara fungsional dan estetik pada *hard* dan *soft tissue*. Beberapa prosedur operasi yang dilakukan pada regio ini meliputi eksisi tumor, *mandibulectomy*, *maxillectomy* (partial, hemi atau total), *open reduction and internal fixation* (ORIF) dan pembedahan rekonstruksi. Operasi kepala-leher berpotensi menimbulkan banyak komplikasi karena melibatkan banyak pembuluh darah dan saraf. Komplikasi pembedahan yang merugikan dapat timbul sejak operasi sampai periode postoperatif, bersifat progresif, dapat terjadi segera, bulan atau tahun post operasi. Berdasarkan penelitian *Karpal S.S, Shubi F*, dari total 102 pasien yang menjalani operasi kepala-leher didapatkan komplikasi terbanyak adalah nyeri (98%, n= 100) dan adanya *swelling* post operatif (97,1%, n= 99), hiccups (3,9%, n = 4) dan kejang (1%, n= 1).¹⁵

Nyeri pascaoperasi merupakan akibat dari kerusakan jaringan selama tindakan pembedahan yang meliputi insisi kulit, diseksi jaringan, manipulasi dan traksi. Selain itu nyeri pascaoperasi juga merupakan salah satu komplikasi dini pascaoperasi. Berdasarkan penelitian Masigati HG, Chilonga KS, didapatkan bahwa 124 pasien yang diteliti didapatkan nyeri post operatif pada 106 pasien (85,5%) dalam 24 jam pertama pada saat istirahat dan 18 (14,5%) tidak merasakan nyeri. Distribusi nyeri pada seluruh pasien meliputi 18 pasien (14,5%), nyeri ringan 56 (45,2%), nyeri sedang 17 (13,7%) dan nyeri berat 17 (13,7%).¹⁶

Tabel 2.2. Hubungan tipe pembedahan dengan skor nyeri postoperatif

Tipe pembedahan	Nyeri 24 jam		Nyeri 48 jam		Total N (%)
	Tidak (n=18) N(%)	Ya(n=106) N(%)	Tidak (n= 28) N (%)	Ya(n=96) N(%)	
Kepala- leher	5 (13,5)	32(86,5)	7(18,9)	30 (81,1)	37 (100)
Perineal atau lower limb	4(23,5)	13(76,5)	5(29,4)	12(70,6)	17(100)
Abdomen	8(15,1)	45(84,9)	14(26,4)	39(73,6)	53(100)
Dada	1(5,9)	16(94,1)	2(11,8)	15(88,2)	17(100)

Tingkat nyeri postoperatif dapat diantisipasi dengan melihat tipe pembedahan dan manajemen nyerinya. Semua nyeri harus diberikan terapi baik itu nyeri ringan, sedang atau berat. Antisipasi tingkat nyeri dengan manajemen nyeri postoperatif pada pasien yang rawat jalan dapat dilihat pada tabel 5. Nyeri postoperatif yang bersifat sedang sampai berat dapat diatasi dengan balans analgesia dengan kombinasi NSAID atau paracetamol dengan opioid atau anestesi regional (Tabel 2.3 dan Gambar 2.5)^{13,16}

Tabel 2.3. Antisipasi Nyeri Pascaoperatif akibat Tindakan Pembedahan dan Pemilihan Analgesia

Cardosa M.S, Sushila S, Rajah U, Abidin M, Wahidin H, Noi S.S. Pain Management Handbook. Surgical and Emergency Medicine Services Unit. 2013

DERAJAT NYERI	NYERI RINGAN	NYERI SEDANG	NYERI BERAT
TIPE PEMBEDAHAN	Myringiotomy Submucous resection Eksisi polip nasal atau aural Biopsi lesi intraoral Eksisi lesi di lidah Dilatasi & kuretase Histereskopi Pembedahan ginekologi minor lainnya Eksisi benjolan di payudara Removal benjolan Orchidopexy Sirkumsisi Biopsi nodus lymphae Operasi katarak	Reduksi fraktur nasal Tonsilektomi Adenoidektomi Removal gigi atau rahang tulang gigi (plate dan wire) Removal gigi Biopsi cervix Terminasi kehamilan Laparaskopi ligasi tuba Marsupialisasi Cystoskopi Herniotomy Ligasi vena varicose Ligasi hydrocele Vasektomi Operasi thyroid Bunion surgery Dupuyten's contracture surgery Carpal Tunnel Surgery Eksisi ganglion Eksisi chalazion Operasi strabismus	Ekstraksi gigi Wide eksisi tumor payudara dengan kelenjar aksilla Operasi open hernia Laparaskopik hernia repair Laparaskopik cholecystectomy Haemorrhoidectomy Pembedahan varicose vein Pembedahan arthroskopik Aff implants orthopedi
PRE-OP ANALGESIA	Oral NSAID/Coxibs + Paracetamol	Oral NSAID/Coxibs + Paracetamol	Oral NSAID/Coxibs + Paracetamol
ANALGESIA INTRA-OPERATIVE	Infiltrasi luka operasi dengan LA ± fentanyl	Infiltrasi luka operasi dengan LA dan atau PNB atau single shot spinal ± fentanyl	Infiltrasi luka operasi dengan LA dan atau PNB atau <i>single shot</i> spinal ± fentanyl
ANALGESIA POST OPERATIVE	Oral NSAID/Coxibs + Paracetamol (jika tidak diberikan di pre-operative)	Oral NSAID/Coxibs (jika tidak diberikan di pre-operative) + oral/ i.v tramadol + oral oxynorm i.v fentanyl (dosis titrasi)	Oral NSAID/Coxibs (jika tidak diberikan di pre-operative) + oral/ i.v tramadol + oral oxynorm i.v fentanyl (dosis titrasi)

NYERI INTENSITAS RINGAN	NYERI INTENSITAS SEDANG	NYERI INTENSITAS BERAT
Contoh : Hernia inguinalis Varises Laparaskopi	Contoh : Hip replacement Histerektomi Jaw surgery	Contoh : Thoracotomy Pembedahan upper abdomen Aortic surgery Knee replacement
		1. Paracetamol dan infiltrasi luka dengan anestesi lokal 2. NSAID (kecuali kontra indikasi) 3. Epidural atau PNB atau plexus block atau opioid (i.v PCA)
	1. Paracetamol dan infiltrasi luka dengan anestesi lokal 2. NSAID (kecuali kontra indikasi) 3. Peripheral Nerve Block (single shot atau continous infusion) atau opioid injeksi (i.v PCA)	
1. Paracetamol dan infiltrasi luka dengan anestesi lokal 2. NSAID (kecuali kontra indikasi) 3. Blok regional ditambah dengan opioid lemah atau rescue analgesia dengan penambahan dosis secara bertahap opioid kuat intravena bila diperlukan.		

Gambar 2.6. Pilihan terapi analgetik sehubungan dengan *postoperative pain expected* berdasarkan tipe pembedahan
Rawal N. *Postoperative Pain Management - Good Clinical Practice.. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy.*

2.8 Manajemen Nyeri

2.8.1 Multimodal Analgesia

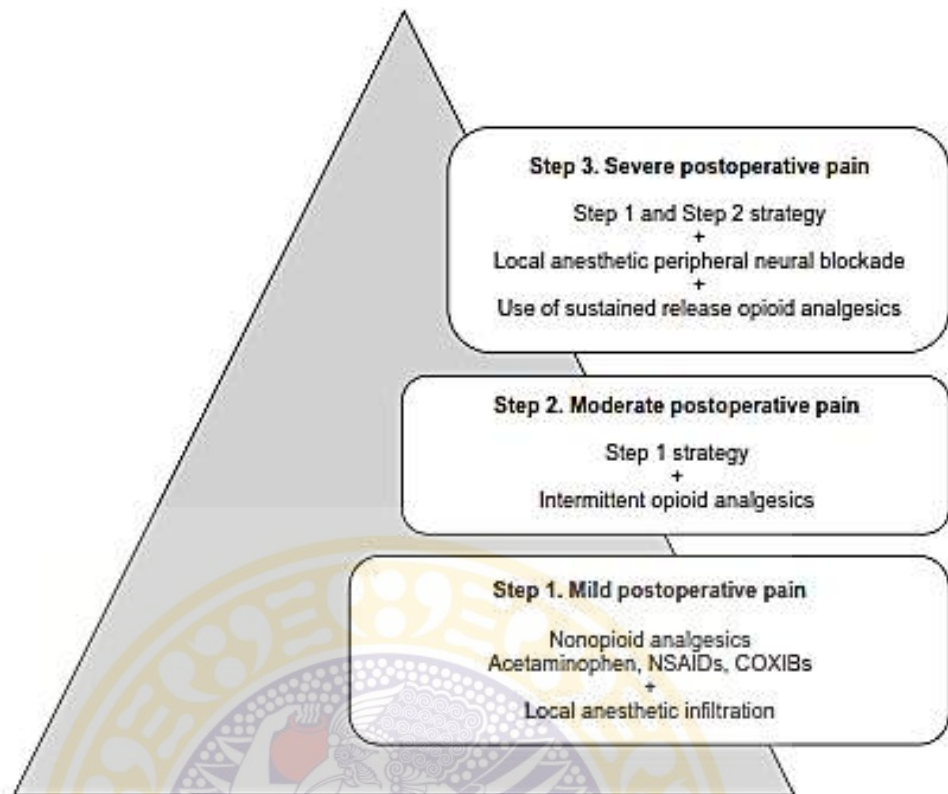
Multimodal analgesia didefinisikan sebagai penggunaan analgesik secara bersamaan dari beberapa analgesik yang berbeda golongan atau berbeda cara kerja pada jalur dan reseptor nyeri dengan tujuan memberikan kontrol nyeri yang lebih unggul.

Multimodal analgesia menyediakan beberapa jenis manfaat kepada pasien saat pascaoperasi. Pertama, penggunaan obat dengan mekanisme analgesik yang berbeda dapat menghasilkan efek sinergis dan dengan demikian menghasilkan keberhasilan yang lebih besar. Kedua, sinergisme

antara obat – obat ini memungkinkan penggunaan dosis lebih rendah dari masing – masing obat yang digunakan sehingga membatasi efek samping yang berhubungan dengan dosis, terutama ketika kombinasi ini memungkinkan untuk menurunkan dosis dari opioid yang dipakai. Tindakan ini dapat memfasilitasi mobilisasi dan rehabilitasi lebih cepat setelah operasi, transisi lebih cepat pada pasien rawat jalan, dan menurunkan biaya perawatan.

Multimodal analgesia modern terdiri dari penggunaan agen farmakologis sistemik dan lokal serta anestesi regional dan blokade perineural. Komponen ideal dari farmakologis multimodal analgesia termasuk obat – obat dengan potensi untuk memodulasi satu atau lebih mekanisme yang berbeda dari transmisi nyeri dan obat – obat yang memiliki profil keamanan yang baik (misalnya. risiko perdarahan minimal).

Selain itu, ketersediaan analgesik dalam formulasi intravena sangat penting pada periode awal pascaoperasi karena berbagai alasan, termasuk meningkatkan bioavailabilitas dan efek analgesik dengan onset cepat, dan juga karena pasien ini mungkin masih mengalami mual muntah pascaoperasi. Hal ini juga bermanfaat karena rute enteral dapat terpengaruh oleh jenis operasi sehingga dapat menghalangi pemberian obat oral, seperti pada operasi bedah digestif. Di antara obat intravena yang dipakai untuk multimodal analgesia antara lain opioid, NSAID, acetaminophen, alpha-2 agonis (misalnya, clonidine), dan antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate (misalnya, ketamine).^{1,11,17,18}



Gambar 2.7. Manajemen nyeri pascaoperatif

Koh W. Intravenous Non-Opioid Analgesia for Peri and Postoperative Pain Management: a Scientific Review of Intravenous Acetaminophen and Ibuprofen. Korean Journal of Anesthesiology. 2015

2.8.2 Preemptive Analgesia

Stimulus berbahaya yang cukup kuat untuk menginduksi kerusakan jaringan dapat menyebabkan hipersensitivitas, hiperalgesia, *allodynia* dan *abnormal paresthesia* yang mengarah ke timbulnya rasa nyeri dengan stimulus noninvasif. Hal ini disebabkan kombinasi dari sensitisasi perifer terkait dengan penurunan batas/ambang nyeri dari nosiseptor dan sensitisasi sentral terkait dengan peningkatan rangsangan dari sistem saraf pusat.

Nyeri pascaoperasi yang tidak dapat teratasi juga dianggap berhubungan dengan gangguan sensorik ini. Kerusakan jaringan lokal dan inflamasi serta berbagai mediator kimia dari simpatis terminal (ion hidroksil,

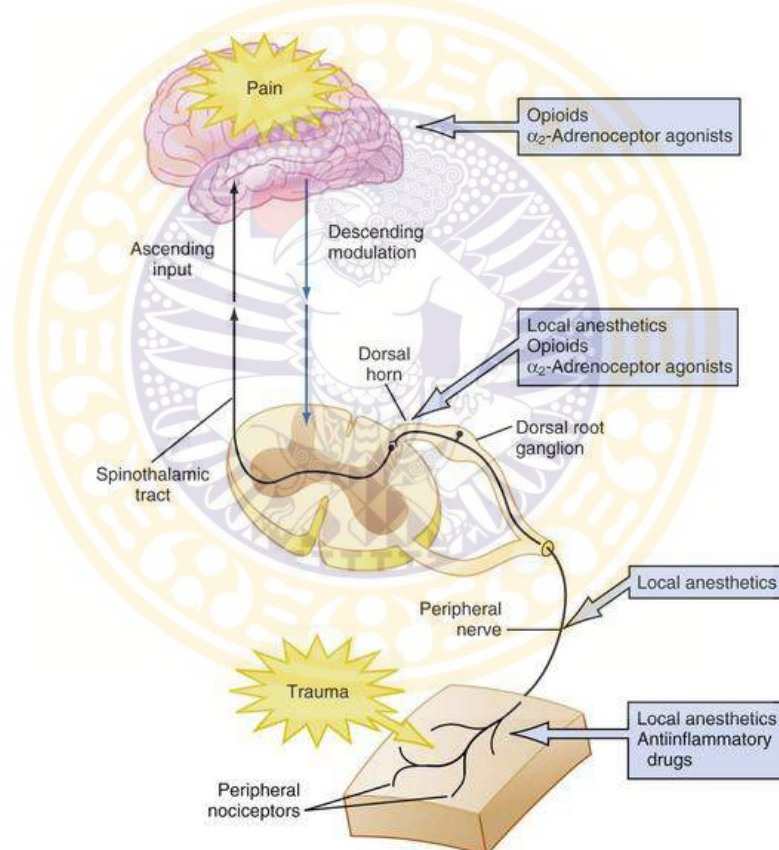
noradrenalin, bradikinin, histamin, ion kalium, prostaglandin, purin, sitokin, 5-HT, leukotrien, *nerve growth factor* dan neuropeptida) bertanggung jawab untuk sensitisasi perifer yang meningkatkan rangsangan dari *dorsal horn neuron* yang diikuti oleh sensitisasi sentral. Setelah sensitisasi sentral terbentuk, sinyal yang ditransmisikan melalui serat Ab dari *low-threshold mechanoreceptors* dianggap sebagai stimulus nyeri pada *dorsal horn neuron* dengan rangsangan yang cukup tinggi. Selain itu, karena serat Ad dan serat C dari nosiseptor termasuk dalam sensitisasi perifer, nyeri akan ditingkatkan dan dipertahankan. Setelah sensitisasi sentral terbentuk akan menyebabkan respon pasien terhadap pemberian analgesik menjadi menurun.

Sebaliknya, konsep *preemptive analgesia* adalah meminimalkan rasa nyeri pascaoperasi dengan mencegah sensitisasi sentral sebelum operasi. Setelah pembentukan sensitisasi sentral karena kerusakan jaringan akibat pembedahan, *hyperesthesia* pascaoperasi dapat terjadi berkepanjangan dan dibutuhkan waktu tambahan untuk perbaikan. Namun, jika diberikan *preemptive analgesia* sebelum operasi, sensitisasi sentral akan ditekan dan *hyperesthesia* pascaoperasi tidak terjadi. Di sisi lain, jika hanya diberikan pengobatan analgesik pascaoperasi, sensitisasi sentral yang dipicu oleh pembedahan akan tetap terbentuk dan *hyperesthesia* pascaoperasi hanya akan dihambat sementara saja.

Preemptive analgesia dapat diberikan melalui beberapa metode antara lain pencegahan masukan stimulus nyeri ke nosiseptor oleh anestesi lokal, penghambatan inflamasi dan sensitisasi perifer oleh NSAID, dan pencegahan

sensitisasi sentral dengan analgesik narkotik. Kombinasi yang efektif dari metode ini dapat menekan rasa sakit pasca operasi.

Di antara berbagai disiplin ilmu, bidang bedah toraks, digestif dan ortopedi telah mempelajari secara ekstensif tentang efek *preemptive analgesia*. Bidang Bedah ini sering dikaitkan dengan *hyperesthesia* pascaoperasi, *allodynia* dan nyeri kronis. Banyak penelitian telah menyatakan efek positif dari *preemptive analgesia* dan telah menyelidiki berbagai metode *preemptive analgesia* yang digunakan^{6,19,20}



Gambar 2.8. Tempat kerja berbagai jenis analgesia pada proses pengolahan nyeri
<http://clinicalgate.com>

2.9 Puasa Preoperatif

Berdasarkan Panduan Praktis (*Practice Guidelines*) yang disusun oleh *American Society of Anesthesiologists (ASA)*, puasa preoperatif didefinisikan sebagai periode waktu yang ditentukan sebelum dilakukan prosedur (operasi atau tindakan dengan pembiusan) ketika pasien tidak diperbolehkan menerima asupan oral baik berupa benda cair maupun padat. Puasa ini memiliki tujuan utama yaitu pencegahan terjadinya aspirasi paru perioperatif. Aspirasi paru perioperatif itu sendiri didefinisikan sebagai aspirasi isi lambung yang terjadi setelah dilakukan induksi anestesi, selama prosedur tindakan, atau pada periode sesaat setelah operasi.

Panduan Puasa Preoperatif:

1. Cairan Bening

Rekomendasi untuk bayi sehat (<2 tahun), anak-anak (2-16 tahun), dan dewasa, puasa dari asupan cairan bening setidaknya 2 jam sebelum prosedur elektif yang membutuhkan anestesi umum, regional anestesi, atau sedasi-analgesia. Contoh cairan bening meliputi air, jus buah tanpa ampas, minuman berkarbonasi, teh, dan kopi hitam. Alkohol tidak termasuk dalam jenis cairan ini.

2. Air Susu Ibu (ASI)

Rekomendasi untuk neonatus sehat (<44 minggu kehamilan) dan bayi, puasa dari asupan ASI minimal 4 jam sebelum prosedur elektif yang membutuhkan anestesi umum, anestesi regional, atau sedasi-analgesia.

3. Susu Formula

Rekomendasi untuk neonatus dan bayi, puasa dari asupan susu formula setidaknya 6 jam sebelum prosedur elektif yang membutuhkan anestesi umum, anestesi regional, atau sedasi-analgesia.

4. Makanan ringan dan berat

Rekomendasi untuk anak dan dewasa, puasa dari asupan makanan ringan (misalnya roti) setidaknya 6 jam atau lebih sebelum prosedur elektif yang membutuhkan anestesi umum dan puasa dari asupan makanan yang digoreng atau berlemak setidaknya 8 jam atau lebih sebelum prosedur elektif membutuhkan anestesi umum, anestesi regional, atau sedasi-analgesia.²¹

2.10 Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Tablet

Kombinasi tramadol dan paracetamol dosis tetap merupakan multimodal analgesia dengan aksi cepat dan durasi cukup lama serta efektif dan ditoleransi dengan baik pada pasien dengan nyeri sedang sampai berat. Dalam beberapa studi klinis, kombinasi tramadol dan paracetamol dosis tunggal atau dosis ganda cukup efektif dalam mengurangi nyeri pada pasien dewasa dengan nyeri pascaoperasi, nyeri muskuloskeletal (akut, subakut atau kronis), nyeri *diabetic peripheral neuropathy* atau nyeri migrain. Selain itu, pada pasien dengan nyeri pascaoperasi atau nyeri punggung bawah, khasiat analgesik tramadol dan paracetamol lebih baik daripada paracetamol atau tramadol dan umumnya sama dengan ibuprofen atau dosis tetap kombinasi hydrocodone dan paracetamol, kodein dan paracetamol atau kodein, paracetamol dan ibuprofen.

Kombinasi tramadol dan paracetamol tidak memiliki toleransi tambahan relatif terhadap komponen yang terkandung dalam obat tersebut dan profil tolerabilitas tramadol dan paracetamol secara umum mirip dengan pembanding lainnya aktif (kombinasi dosis tetap atau obat tunggal). Namun, insiden beberapa efek samping yang lebih rendah di tramadol dan paracetamol daripada di penerima pembanding aktif. Studi jangka panjang komparatif menunjukkan bahwa tramadol dan paracetamol dapat dipakai sebagai pilihan pengobatan yang cukup efektif dalam penggunaan *multimodal analgesia* pada pasien dengan nyeri sedang sampai berat.²²⁻²⁷

2.10.1 Tramadol

2.10.1.1 Farmakologi

Tramadol merupakan analgetik yang bekerja di sentral walaupun mekanisme kerja secara pasti masih belum jelas. Tramadol memiliki afinitas *moderate* pada reseptor μ dan lemah pada reseptor kappa dan delta tetapi afinitasnya 5-10x kurang poten dibandingkan dengan morfin. Efek agonis opioid terhadap reseptor μ yaitu bahwa tramadol bekerja memperkuat efek menghambat nyeri di spinal *descending inhibitory pathway* dengan cara menghambat ambilan neuronal dari norepinephrine dan serotonin.

Tramadol adalah sintesis 4-phenyl piperidine, yang merupakan analog dari codein dan bekerja di sentral seperti opioid. Meskipun cara kerja tramadol belum banyak diketahui, tetapi terdapat 3 mekanisme dasar efek dari tramadol, yaitu :

1. Aktivitas opioid dari tramadol merupakan hasil ikatan lemah dengan reseptor μ , δ , κ dengan opioid dan ikatannya kuat dengan M1.

2. Tramadol merupakan inhibitor lemah terhadap re-uptake dari norepinephrine dan serotonin.
3. Kerja opioid dan monoaminergic dari tramadol memberikan efek analgesik yang menguntungkan terhadap nyeri yang sensitif maupun yang tidak sensitif terhadap opioid.

Ikatan reseptor μ dengan tramadol dikatakan 6000 x lebih lemah dibandingkan morphine. Tramadol dimetabolisme di hepar melalui *O-demethylation* menjadi *O-demethyltramadol* (M1) atau oleh *N-demethylation* menjadi *N-demethyltramadol*.

2.10.1.2 Indikasi dan Kontraindikasi

Tramadol 3 mg/kg BB dapat diberikan secara oral, intramuskuler (IM), intravena (IV) dan diindikasikan untuk nyeri sedang hingga nyeri hebat pada orang dewasa. Tramadol mempunyai potensi analgesik yang sama dengan pethidin, 1/5 dari nalbuphine, 1/1000 dari fentanyl dan 1/10 dari morfin intravena. Meskipun tramadol kurang poten dibandingkan dengan opioid murni, tetapi telah terbukti cukup baik untuk menanggulangi nyeri *moderate* setelah operasi. Tramadol juga dapat digunakan untuk nyeri kronik karena tidak menyebabkan adiksi dan tidak berhubungan dengan toksisitas organ dan efek sedasi, serta dapat digunakan untuk pasien – pasien yang alergi terhadap NSAID. Karena tramadol meningkatkan transmisi monoaminergic, maka obat ini memiliki kontraindikasi pada pasien yang mendapatkan obat penghambat oksidase monoamine, dan juga perlu diwaspadai pemberian tramadol pada pasien epilepsi.

2.10.1.3 Efek Samping

Efek samping dari tramadol hampir sama dengan opioid lainnya yaitu mual muntah, konstipasi, dizziness, mulut kering, sedasi, asthenia, rasa lelah dan berkeringat. Pemberian dengan dosis titrasi adalah salah satu cara agar tubuh dapat menoleransi efek yang timbul dengan baik dan pemberian intraoperatif dapat mencegah mual muntah pascaoperasi.^{1,2,8,18,26,28-31}

2.10.2 Paracetamol (Acetaminophen)

2.10.2.1 Farmakologi

Acetaminophen adalah analgesik dan antipiretik yang umum digunakan dan sudah tersedia dalam bentuk tablet sebagai obat yang dijual bebas di toko. Acetaminophen juga dikenal sebagai paracetamol atau N-asetil-para-aminofenol (APAP), dan tersedia dalam bentuk per oral, suposituria, dan bentuk parenteral.

Acetaminophen bersifat menghambat lemah dari sintesis prostaglandin perifer jika dibandingkan NSAID. Mekanisme kerjanya saat ini belum jelas diketahui tetapi acetaminophen ini melibatkan penghambatan sentral dari *cyclooxygenase*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NSAID tampaknya menjadi lebih efektif analgesik daripada asetaminofen, tetapi juga tergantung pada jenis operasi yang dilakukan. Apapun, acetaminophen adalah obat yang berguna untuk manajemen monoterapi dari nyeri ringan sampai sedang perioperatif, dan sebagai tambahan analgesik lainnya untuk pengelolaan nyeri sedang sampai peioperatif berat.

Meskipun acetaminophen memiliki indeks terapeutik yang sempit, bila digunakan dalam dosis yang dianjurkan telah terbukti memiliki insiden efek samping yang sangat rendah. Acetaminophen ini juga dapat digunakan sebagai tambahan pada NSAID untuk mengurangi kejadian efek samping terkait NSAID, dan juga sebagai tambahan pada opioid untuk mengurangi kejadian efek samping dari obat opioid tersebut.

Dosis acetaminophen untuk dewasa (oral/suposituria) 325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg 3-4 kali per hari dengan dosis maksimum 4 g/hari. Sedangkan dosis untuk anak-anak <12 tahun (oral/suposituria) 10-15 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan dengan maksimum 5 dosis dalam sehari. Pada orang dewasa dengan gangguan ginjal pada *Clearance Creatinine* 10-15 mL/menit dapat diberikan setiap 6 jam dan pada *Clearance Creatinine* <10 mL/menit dapat diberikan setiap 8 jam.

Kadar plasma puncak terjadi antara 10 dan 60 menit setelah dosis oral. Waktu paruh eliminasi adalah 1-3 jam pada orang dewasa dan 2-5 jam pada neonatus. Diekskresikan terutama melalui urin (2-5% tidak berubah, 55% sebagai metabolit glukuronat, 30% sebagai metabolit sulfat).

2.10.2.2 Indikasi dan Kontra Indikasi

Acetaminophen oral digunakan sebagai analgesik non-opioid untuk mengobati nyeri ringan sampai sedang pascaoperasi daerah nonvisceral, terutama setelah operasi rawat jalan. Dalam kombinasi dengan obat *nonsteroidal antiinflammatory* (NSAID) atau opioid, acetaminophen juga digunakan dalam manajemen nyeri sedang sampai berat pascaoperasi dan nyeri kanker.

Kontra indikasi mutlak yaitu hipersensitivitas terhadap acetaminophen atau komponen lain yang terkandung dalam formulasi. Kontra Indikasi relatif yaitu pada pasien yang mengkonsumsi minuman beralkohol lebih dari tiga botol per hari, acetaminophen dapat meningkatkan risiko kerusakan hati. Pada pasien dengan defisiensi G6PD, acetaminophen dapat menyebabkan hemolisis.

2.10.2.3 Efek Samping

Efek samping dari acetaminophen adalah toksisitas obat baik secara disengaja atau tidak disengaja overdosis acetaminophen (7,5-10 g pada orang dewasa atau >150 mg/kg pada anak-anak) dapat menyebabkan hepatotoksitas, yang merupakan penyebab paling umum dari gagal hati akut di Amerika Serikat. Toksisitas dari acetaminophen bukan karena obatnya tetapi disebabkan oleh salah satu metabolitnya yaitu NAPQI. Biasanya metabolit ini mengalami konjugasi dengan *glutathione*, tetapi pada dosis toksik (overdosis) akan menghabiskan *glutathione* sehingga metabolit NAPQI beredar bebas dalam sirkulasi. Ketika terjadi cedera seluler langsung oleh NAPQI dapat menyebabkan nekrosis sel hati, hal ini biasanya asimtomatis. Gejala yang terkait dengan hepatotoksitas dapat berkembang lebih 1-5 hari antara lain anoreksia, mual, muntah, nyeri kuadran kanan atas, diaphoresis, ikterus, hipoglikemia, defek koagulasi, ensefalopati, dan gagal ginjal.

Pengobatan overdosis acetaminophen yaitu dengan pemberian *oral activated charcoal* untuk mengurangi penyerapan acetaminophen dan *N-acetylcysteine* dan sebagai antidotum yang bertindak sebagai prekursor

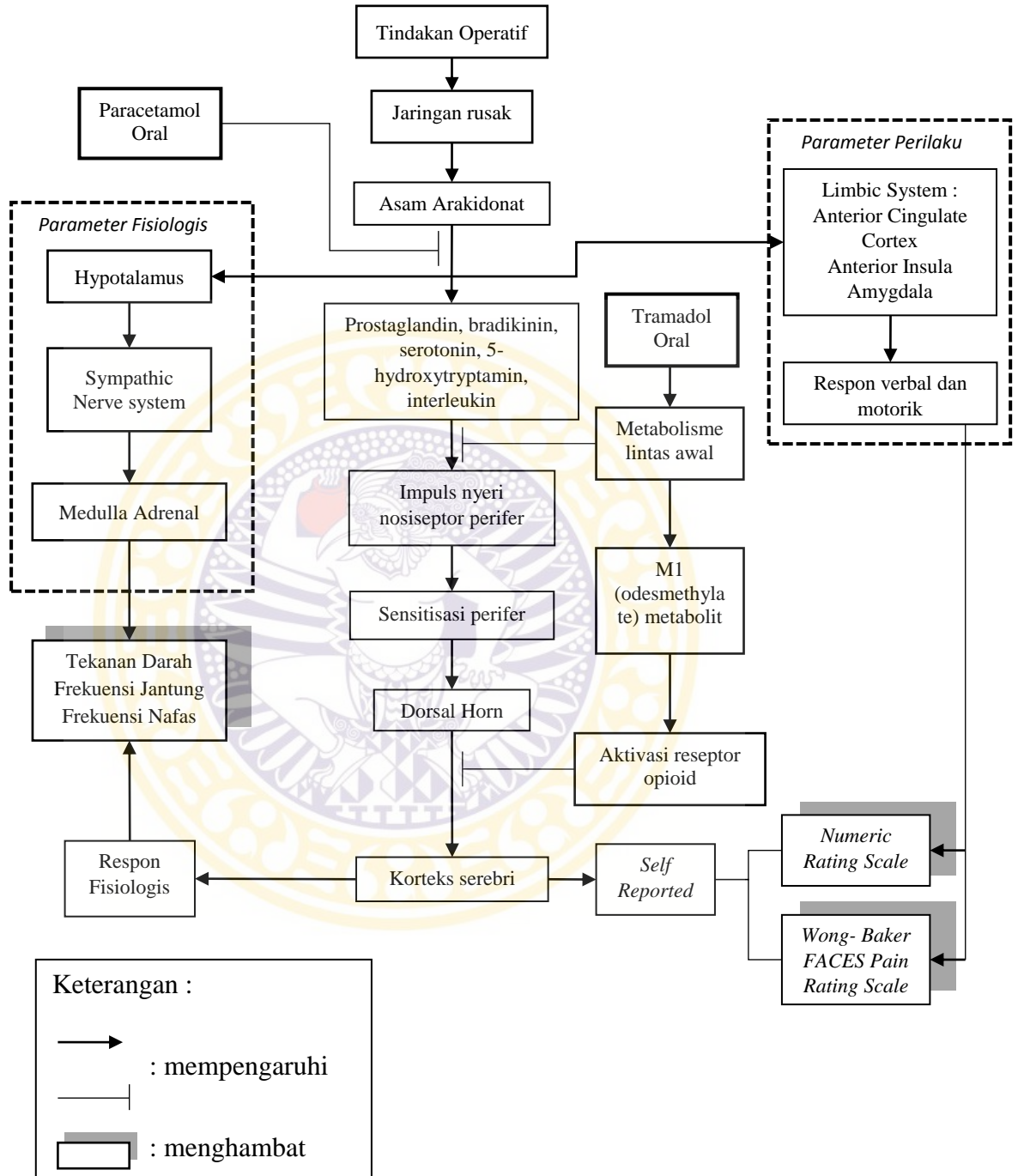
untuk *glutathione*. Jika kerusakan pada hati menjadi parah, transplantasi hati kadang diperlukan.

Selain itu acetaminophen juga berinteraksi dengan obat yang lain yaitu antikonvulsan (fenitoin, barbiturat, karbamazepin) dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas dengan meningkatkan konversi acetaminophen menjadi metabolit beracun. Isoniasid juga meningkatkan risiko hepatotoksisitas dari acetaminophen. Acetaminophen sendiri dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin dengan dosis harian >1,3 g untuk pemberian lebih dari 1 minggu. Fenotiazin dapat meningkatkan risiko hipotermia berat dengan acetaminophen. resin cholestyramine dapat menurunkan penyerapan acetaminophen. Pada pasien dengan defisiensi G6PD, acetaminophen dapat menyebabkan hemolisis.

Efek samping acetaminophen lainnya yang jarang terjadi antara lain ruam, anemia, neutropenia, pansitopenia; peningkatan bilirubin, *alkaline fosfatase*, ammonia, klorida, asam urat, glukosa; penurunan natrium, bikarbonat dan kalsium.^{1,2,8,18,26,28-31}

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.1. Kerangka Konseptual

3.1 Penjelasan Kerangka Konseptual

Kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh tindakan pembedahan akan menyebabkan pelepasan berbagai macam mediator *pro-nociceptive* dan *proinflammatory* seperti prostaglandin, substansi P, bradikinin, leukotrien, histamine, serotonin dan sitokin (interleukin, tumor necrotizing factor dan neurotrophin). Beberapa substrat ini dapat merangsang nosiseptor (menyebabkan impuls) secara langsung atau tidak langsung melalui sel inflamator dan akan mensensitisasi (meningkatkan *frekuensi on-off impuls*) nosiseptor, serta memiliki efek sinergistik. Impuls nyeri yang diterima oleh nosiseptor akan mensensitisasi perifer dan dilanjutkan ke dorsal horn. Selanjutnya akan ditransmisikan menuju korteks serebri dan diterima sebagai persepsi nyeri.

Proses inflamasi yang terjadi merangsang jalur spinohipotalamic dan spinothalamic. Jalur spino hypothalamic merupakan parameter fisiologis yang akan mengaktifkan sistem saraf simpatis sehingga medulla adrenal akan memberikan pengaruh pada tekanan darah, frekuensi jantung dan frekuensi nafas yang berkorelasi dengan persepsi nyeri yang terjadi. Sedangkan jalur spinothalamic yang mempengaruhi sistem limbic (anterior cingulate complex dan amygdala) merupakan parameter perilaku yang akan berpengaruh terhadap respon verbal dan motorik. Respon verbal dan motorik dapat dinilai dengan *self report* seperti *Numeric Rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale*.

Tramadol dapat bekerja melalui dua jalur yang berbeda. Pertama, tramadol merupakan agonis dengan reseptor μ opioid di *nerve ending*,

sehingga akan memberikan efek seperti yang ditimbulkan terhadap reseptor μ opioid (analgesia, depresi respirasi, euphoria). Kedua, tramadol akan menghambat ambilan serotonin (*5-hydroxytryptamin*) dan norepinephrine, sehingga akan menurunkan sensitisasi saraf perifer dan menurunkan stimulus nyeri melalui *neurotransmitter* yang mengakibatkan sensitisasi sentral akan berkurang. Hal ini semua akan menyebabkan nilai ambang nyeri seseorang akan meningkat, sehingga rasa nyeri menjadi berkurang.

Paracetamol (asetaminofen; N-asetil-p-aminofenol) adalah salah satu obat yang paling sering digunakan di seluruh dunia, disebabkan profil keamanan yang sangat baik dari obat. Paracetamol menghambat kedua isoform siklooksigenase (COX); COX-1 dan COX-2 dan juga makin mengukuhkan turun jalur nyeri penghambatan serotonergik.

3.2 Hipotesis Penelitian

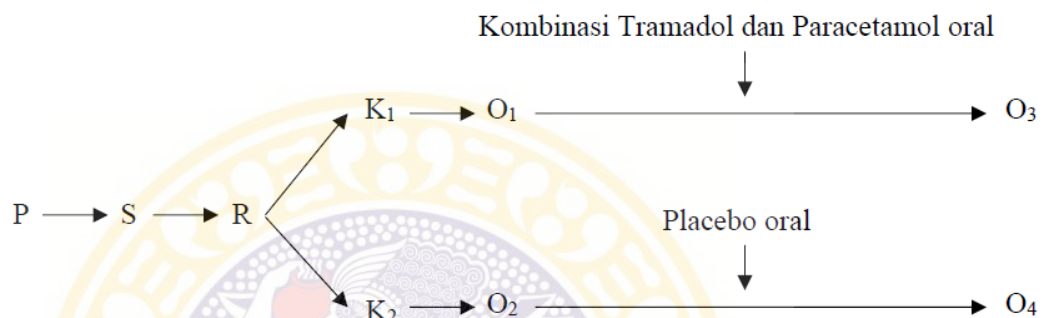
Pemberian kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* pada pasien yang menjalani operasi dengan general anestesi di GBPT RSUD dr. Soetomo Surabaya lebih efektif dibandingkan dengan tanpa *preemptive analgesia* untuk menurunkan nyeri pascaoperasi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *double blind randomized*.



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

P : Populasi

S : Sampel

R : Randomisasi

K₁ : Kelompok dengan pemberian kombinasi tramadol dan paracetamol 1 tablet (37,5 mg/325 mg) per oral 2 jam sebelum operasi.

K₂ : Kelompok kontrol dengan pemberian *placebo* 1 tablet per oral 2 jam sebelum operasi.

O₁-O₂ : Penilaian *pretest*

O₃-O₄ : Penilaian *posttest*

4.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya

4.3 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Oktober sampai November 2016

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Penelitian

Pasien dewasa yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum

4.4.2 Sampel Penelitian

4.4.2.1 Pemilihan Sampel

Pasien dewasa yang menjalani operasi dengan anestesi umum sesuai dengan kriteria inklusi. Sampel dikelompokkan secara acak sesuai dengan tabel random, kemudian dibagi menjadi dua kelompok: Kelompok Tramadol dan Paracetamol (mendapatkan kombinasi tramadol dan paracetamol per oral sebelum operasi) dan Kelompok Kontrol (mendapatkan placebo per oral sebelum operasi). Pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan respon nyeri dengan *Wong Baker Faces Pain Scale* dan *Numeric Rating Scale (NRS)* sebelum operasi dan selama 12 jam pertama pascaoperasi dan pemeriksaan tanda vital (nadi, tekanan darah) selama operasi.

4.4.2.2 Besar Sampel

Jumlah sampel minimal setiap kelompok dihitung berdasarkan rumus besar sampel uji eksperimental untuk kelompok berpasangan dengan rumus:

$$n = \frac{2\delta(Z\alpha + Z\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan :

n = besar masing-masing kelompok sampel

δ = standar deviasi

α = simpangan rata-rata dari tabel distribusi Z untuk $\alpha = 0,05$, maka $Z\alpha = 1.96$

β = power test, ditetapkan peneliti $\beta = 0.20$; maka $Z\beta = 0,842$

μ_1 = rata-rata kelompok yang diberi paracetamol/tramadol

μ_2 = rata-rata kelompok yang tidak diberi paracetamol/tramadol

$$n = \frac{2(0,36)(1,96 + 0,84)^2}{(1,71 - 1,21)^2} = 22,579 = 23$$

Maka besar sampel tiap kelompok diperhitungkan 22,579 pasien, dibulatkan menjadi 23 pasien untuk kelompok yang diberikan kombinasi tramadol dan paracetamol oral dan 23 pasien untuk kelompok non tramadol dan paracetamol oral (yang tidak diberikan kombinasi tramadol dan paracetamol oral).

4.4.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi:

1. Mempunyai usia antara 18 – 65 tahun
2. PS ASA I- II

3. Operasi dengan derajat nyeri sedang yang dilakukan secara elektif atau terencana
4. Menggunakan teknik pembiusan anestesi umum (*general anaesthesia*)
5. Penderita atau keluarga bersedia menandatangani lembar persetujuan (*inform concern*) untuk ikut penelitian

Kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan kondisi atau sedang menjalani pengobatan yang dapat mengganggu motilitas gastrointestinal
2. Pasien memiliki gangguan jantung, liver dan renal yang berat
3. Pasien sedang mengalami penyakit kelainan darah
4. Mempunyai Asma Bronchiale
5. Mempunyai Alergi paracetamol dan opioid tramadol
6. Obesitas (BMI > 30)

4.4.2.4 Kriteria putus uji :

1. Data penelitian tidak lengkap
2. Terjadi penyulit selama operasi yang menyebabkan terganggunya hemodinamik
3. Mengalami komplikasi yang membahayakan (reaksi alergi, mual, muntah hebat) akibat terapi yang diberikan
4. Penderita atau keluarga menarik diri dari keikutsertaannya.

4.5 Identifikasi Variabel

4.5.1 Variabel bebas:

1. Kelompok tramadol dan paracetamol oral: diberikan kombinasi tramadol dan paracetamol 1 tablet (37,5 mg/325 mg) per oral 2 jam sebelum operasi.
2. Kelompok kontrol: diberikan *placebo* 1 tablet per oral 2 jam sebelum operasi.

4.5.2 Variabel tergantung:

1. Skor nyeri dengan menggunakan NRS (*Numeric Rating Scale*) dan *Wong Baker Pain Scale*
2. Jumlah penggunaan analgesik opioid intraoperatif
3. Jumlah penggunaan dan waktu pemberian *rescue analgesia*

4.5.3 Variabel Kendali:

1. Jenis kelamin dan umur
2. Operasi elektif
3. Klasifikasi PS ASA 1-2
4. *Rescue analgesia* yang diberikan

4.5.4 Variabel perancu:

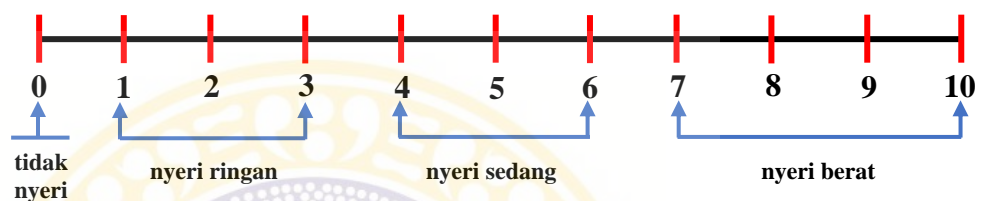
Terjadinya penyulit selama operasi yang menyebabkan hemodinamik tidak stabil

4.6 Definisi Operasional Penelitian

1. Batasan nyeri: perasaan tidak menyenangkan dan pengalaman emosional yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang ada atau

yang portensial terjadi (*International Association for Study of pain*, 1979).

2. Dikatakan nyeri dapat diatasi dengan baik apabila:
 - *Wong Baker Faces Pain Scale* dan *Numeric Rating Scale* 0-3
 - Kenaikan nadi dan tekanan darah < 20% dari kondisi preoperatif
 - Tidak membutuhkan *rescue analgesia*



3. *Numeric Rating Scales (NRS)*

Gambar 4.2. *Numeric Rating Scales (NRS)*

4. *Wong-Baker FACES Pain Rating Scales*



Gambar 4.3. *Wong-Baker FACES Pain Rating Scales*

5. Operasi elektif: merupakan tindakan pembedahan yang dilakukan secara terencana, terjadwal dan kondisi penderita harus optimal.

6. PS ASA 1-2: Status fisik pasien tanpa kelainan sistemik atau kelainan sistemik ringan berdasarkan pedoman *American Society of Anesthesiologists*.
7. *Rescue analgesia*: pemberian analgesik dengan onset cepat untuk meredakan nyeri apabila pasien merasakan nyeri hebat, pada penelitian ini digunakan Fentanyl 1 – 2 mcg/kgBB IV bila skor *NRS* atau *Wong Baker Faces Pain Rating Scales* ≥ 4 .
8. Jumlah penggunaan *rescue analgesia*: jumlah berapa kali *rescue analgesia* diberikan dan total dosis yang diberikan.
9. Penyulit selama operasi: kondisi pada pasien selama operasi yang menyebabkan kondisi hemodinamik pasien tidak stabil seperti sedasi kurang dalam atau perdarahan banyak.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Preoperatif

1. Pemeriksaan preoperatif pasien dilakukan di ruangan 1 hari sebelum dilakukannya operasi, meliputi anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium dan radiologis yang diperlukan.
2. Bila kondisi penderita baik, sesuai dengan kriteria inklusi penelitian, dilakukan *informed consent* atau penjelasan kepada pasien dan keluarga tentang penelitian ini dan penandatanganan persetujuan mengikuti penelitian ini.

3. Pasien diambil data dasar, meliputi identitas pasien, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, komorbid pada pasien, *Physical Status* ASA, jenis operasi yang akan dikerjakan.

4.7.2 Randomisasi

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan randomisasi dan diberikan label A dan B. Pelabelan obat A dan B agar studi ini *double blind*, sehingga baik peneliti maupun yang diteliti tidak tahu jenis obat mana yang akan didapat sampai dengan selesai pengamatan.

4.7.3 Pemberian Perlakuan

1. Penjelasan kepada pasien dan keluarga mengenai puasa:
 - Puasa makan dan minum 8 jam sebelum operasi, dapat minum cairan bening 2 jam sebelum operasi.
 - Pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dilakukan randomisasi dan dikelompokkan, bila masuk dalam kelompok I (kelompok tramadol dan paracetamol oral) maka akan diberikan tramadol dan paracetamol 1 tablet (37,5 mg/325 mg) per oral 2 jam sebelum operasi.
 - Bila masuk dalam kelompok II (kelompok placebo oral) maka akan diberikan obat placebo 1 tablet per oral 2 jam sebelum operasi.
2. Penjelasan kepada keluarga pasien mengenai prosedur anestesi umum yang akan dilakukan.
3. Pasien dilakukan pemasangan infus 30- 40 cc/kgBB/jam

4.7.4 Pengamatan dan Pengambilan Data

1. Pasien dipersiapkan untuk induksi anestesi umum, dicatat *vital sign* saat sebelum induksi dan saat intubasi, kemudian dilakukan induksi anestesi dengan menggunakan midazolam 2 mg, fentanyl 1-2 mcg/kgBB, propofol 1-2 mg/kgBB, dan *neuromuscular blocking agent* menggunakan rocuronium 0,6-1,2 mg/kgBB. Untuk *maintenance* anestesi digunakan isofluran+O₂. Tanda vital dicatat di lembar penelitian tiap 15 menit, penurunan atau kenaikan $\geq 25\%$ harus dicatat. Pasien dengan periode syok, hipoventilasi dan hipoksia akan dikeluarkan dari penelitian.
2. Sesudah intubasi, diberikan morfin 0,1 mg/kgBB
3. Pemberian rescue analgesia bila pasien masih merasa nyeri (dilihat dari *vital sign*) dengan menggunakan fentanyl 1-2 mcg/kgBB.
4. Dilakukan pencatatan terhadap jumlah perdarahan, jumlah cairan dan jumlah opioid fentanyl yang diberikan selama operasi.
5. Dilakukan pencatatan tentang kejadian khusus dan kondisi-kondisi selama operasi yang mempengaruhi hemodinamik pasien.
6. Pada saat jahit kulit, diberikan analgetik pascaoperasi tramadol drip 100 mg dalam NaCl 100 cc secara drip untuk 30 menit dan dicatat jam pemberiannya.
7. Setelah operasi selesai, pasien diekstubasi sadar baik kemudian dibawa ke ruang pulih sadar dan diberikan oksigen nasal 3 lpm.

8. Diberikan analgetik di ruangan ketorolac 3 x 30mg dan tramadol 3 x 100mg drip dalam NaCL 100 cc untuk 30 menit dan pada pagi harinya sesuai dengan instruksi dokter bedah.
9. Monitoring tanda vital dilanjutkan di ruang pulih sadar.
10. Di ruang pulih sadar, PPDS Anestesi stage pain melakukan penilaian terhadap nyeri selama di ruang pulih sadar dengan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale* pada menit ke 30, 60, 90, 120. Apabila *NRS* dan *Wong Baker Faces Pain Scale* > 3 dapat diberikan *rescue analgesia* dengan fentanyl 1- 2 mcg/kgBB (intravena bolus pelan).

4.7.5 Rescue Analgesia

PPDS Anestesi stage pain mencatat jumlah penggunaan *rescue analgesia*: jumlah berapa kali *rescue analgesia* diberikan, total dosis fentanyl yang diberikan pada pasien yang mendapatkan fentanyl 1- 2mcg/kgBB bolus intravena saat di ruang pulih sadar.

4.7.6 Efek Samping

PPDS anestesi stage pain mencatat semua efek samping yang terjadi. Apabila terjadi efek samping berupa mual dan muntah, diberikan metocloperamide 10 mg (bolus intravena).

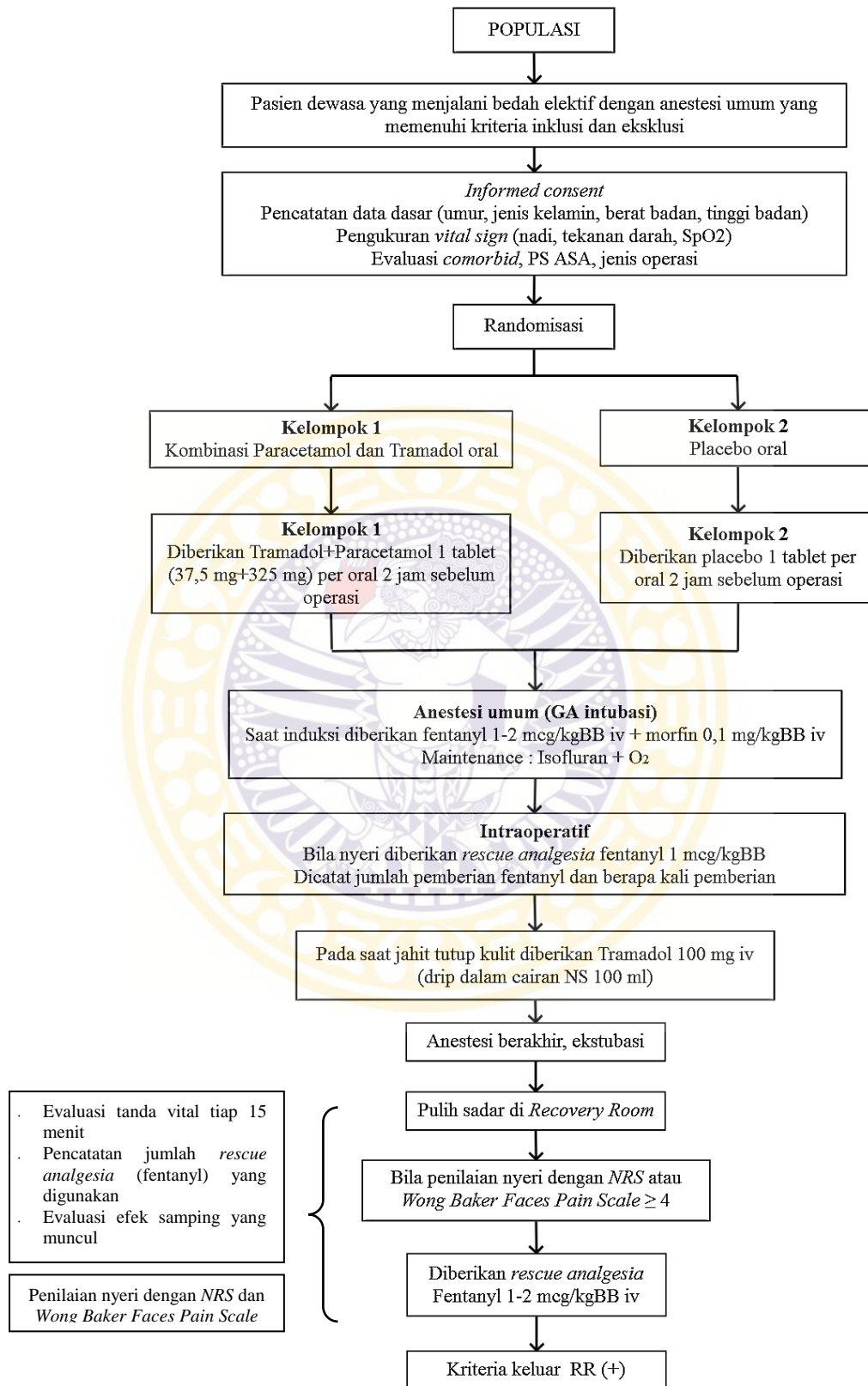
4.7.7 Pengamatan dan Pengambilan Data di Ruangan

1. Pasien akan dipindahkan ke ruangan apabila telah memenuhi kriteria pindah dari ruang pulih sadar, yaitu sadar baik, hemodinamik stabil *adequate pain kontrol* (*NRS* dan *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4), tidak ada mual muntah.

2. PPDS Anestesi stase pain melakukan penilaian terhadap nyeri selama di ruangan dengan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale* pada hari pertama post operasi, dan bila NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* ≥ 4 dapat diberikan *rescue analgesia* dengan fentanyl 1- 2 mcg/kgBB (intravena bolus pelan).



4.7.8 Kerangka elitian



Gambar 4.4. Kerangka Penelitian

4.8 Pengumpulan Data, Penyajian Data, dan Analisis statistik

4.8.1 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan melalui Lembar Pengumpul Data (LPD) khusus

4.8.2 Penyajian Data

Data atau hasil penelitian disajikan dalam bentuk :

- a. Tabulasi
- b. Grafik dan diagram
- c. Tulisan yang memperjelas grafik dan diagram

4.8.3 Analisis statistik

- a. Analisis secara deskriptif
- b. Uji statistik: untuk komparasi antara kelompok Kombinasi Tramadol dan Pracetamol dengan kelompok Kontrol (placebo) digunakan Uji-T dua sampel bebas
- c. Tingkat kemaknaan (α) = 0,05
- d. Perhitungan menggunakan program komputer *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)

4.9 Izin Penelitian

Melalui Komite Etik penelitian kedokteran dan surat persetujuan dari keluarga pasien.

4.10 Aspek Etika dalam Penelitian

1. Setiap pasien atau keluarga harus memberikan persetujuan untuk disertakan dalam penelitian ini, setelah mendapatkan penjelasan dari

peneliti dan membaca tulisan informasi tentang penelitian, kemudian menandatangani *informed consent*. Penjelasan disampaikan dengan bahasa awam yang akan dimengerti oleh penderita dan keluarganya.

2. Semua pasien yang diikutsertakan pada penelitian ini tetap mendapatkan perawatan dan penanganan yang sesuai dengan standar pelayanan medis.
3. Penderita dan keluarga tidak dikenakan biaya dalam penelitian ini.
4. Bila terdapat efek nyeri ataupun efek samping lain yang timbul akan dilakukan penanganan yang sesuai dengan standar pelayanan medis.



BAB V**HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental klinik dengan mengambil 46 sampel pasien dewasa usia 18- 65 tahun yang menjalani operasi elektif dengan general anestesi dengan perkiraan nyeri pasca operasi derajat sedang, dengan PS ASA 1 dan 2 yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu perlakuan dan kontrol. Kelompok perlakuan diberikan obat kombinasi tramadol dan paracetamol tablet per oral sebagai *preemptive analgesia*, sedangkan kelompok kontrol diberikan placebo tablet per oral. Jenis operasi yang digunakan yaitu operasi elektif yang dilakukan pembiusan dengan anestesi umum pada operasi – operasi dengan antisipasi nyeri pasca operasi derajat sedang yang dilakukan di Gedung Bedah Pusat Terpadu mulai bulan Oktober – November 2016 setelah dilakukan uji kelayakan etik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya sebanyak 46 operasi. Dari jenis operasi yang bervariasi, diharapkan akan didapatkan pasien dengan rangsangan atau tingkat nyeri yang berbeda – beda. Sehingga dapat dinilai efektivitas tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* yang digunakan sebagai bagian dari manajemen nyeri intraoperatif dan pascaoperatif.

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik demografi pasien pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, umur, berat badan, tinggi badan, *body mass index* (BMI), PS ASA, jenis operasi, lama operasi, jumlah perdarahan, jumlah fentanyl saat induksi yang digunakan (mcg/kgBB) dan waktu pemberian tramadol drip 100 mg iv.

Tabel 5.1. Karakteristik Demografi Usia, Jenis Kelamin, PS ASA, Berat Badan, Tinggi Badan, BMI, Lama Operasi, Jumlah Perdarahan, Fentanyl Induksi dan Waktu Pemberian Tramadol Drip

Variabel	Kelompok		Harga p
	Tramadol dan Paracetamol oral	Placebo (kontrol)	
Jenis Kelamin			
Laki- laki	6 (13%)	4 (8,7)	0,72
Perempuan	17 (37%)	19 (41,3)	
Usia (tahun)	42,3 ± 12,56	37,39 ± 14,63	0,23
PS ASA			
1	7 (15,2%)	12 (26,1)	0,23
2	16 (34,8%)	11 (23,9)	
Berat Badan (kg)	60,74 ± 9,12	54,43 ± 6,67	0,01
Tinggi Badan (cm)	157,57 ± 6,17	156,13 ± 4,72	0,38
BMI	24,48 ± 3,54	22,35 ± 2,66	0,04
Lama operasi (menit)	150,65 ± 64,57	161,74 ± 71,80	0,49
Perdarahan (ml)	132,17 ± 134,39	138,91 ± 113,32	0,72
Fentanyl Induksi (mcg/kgBB)	1.31 ± 0,29	1.16 ± 0,34	0,057
Tramadol drip (menit)	32,83 ± 7,81	31,52 ± 6,11	0,53

* berbeda tidak bermakna, $p > 0,05$

Pada tabel 5.1 di atas didapatkan data bahwa untuk variable jenis kelamin, usia, PS ASA, tinggi badan, lama operasi, jumlah perdarahan, fentanyl saat induksi dan waktu pemberian tramadol drip secara Analisa statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

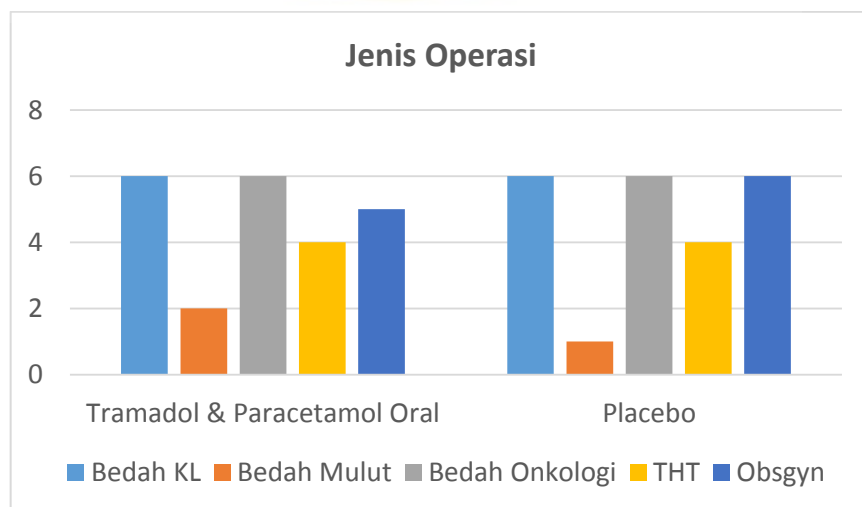
Untuk variabel berat badan dan *Body Mass Index* (BMI) secara Analisa statistik didapatkan perbedaan bermakna dengan rata – rata nilai berat badan dan

BMI pada kelompok perlakuan (tramadol dan paracetamol oral) lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol (placebo oral), tetapi hal tersebut tidak berpengaruh terhadap hasil penelitian karena yang dinilai di dalam penelitian ini adalah skala nyeri dan penggunaan *rescue analgesia* baik intraoperatif maupun pascaoperatif.

Tabel 5.2. Karakteristik Demografi Jenis Operasi pada masing- masing penelitian

Jenis Operasi	Kelompok Tramadol dan Paracetamol Oral	Kelompok Placebo (kontrol)	Harga p
Bedah KL	6 (13,0%)	6 (13,0%)	0,98
Bedah Mulut	2 (4,3%)	1 (2,2%)	
Bedah Onkologi	6 (13,0%)	6 (13,0%)	
THT	4 (8,7%)	4 (8,7%)	
Obsgyn	5 (10,9%)	6 (13,0%)	

* berbeda tidak bermakna, $p > 0,05$



Grafik 5.1. Prosentase jenis operasi pada masing – masing kelompok penelitian

Pada tabel 5.3 dan grafik 5.1 dapat dilihat bahwa jenis operasi dari kedua kelompok penelitian. Pada penelitian kelompok perlakuan dan kelompok kontrol didapatkan jumlah operasi terbanyak adalah pasien dari jenis operasi Bedah KL dan Bedah Onkologi, sedangkan pasien dengan jumlah operasi paling sedikit didapatkan pada jenis operasi Bedah Mulut. Hasil analisa statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok tersebut dimana nilai $p > 0,05$ ($p = 0,98$). Secara umum sampel pada penelitian ini homogen dan layak untuk disandingkan.

5.2 Deskripsi Data Hasil Penelitian

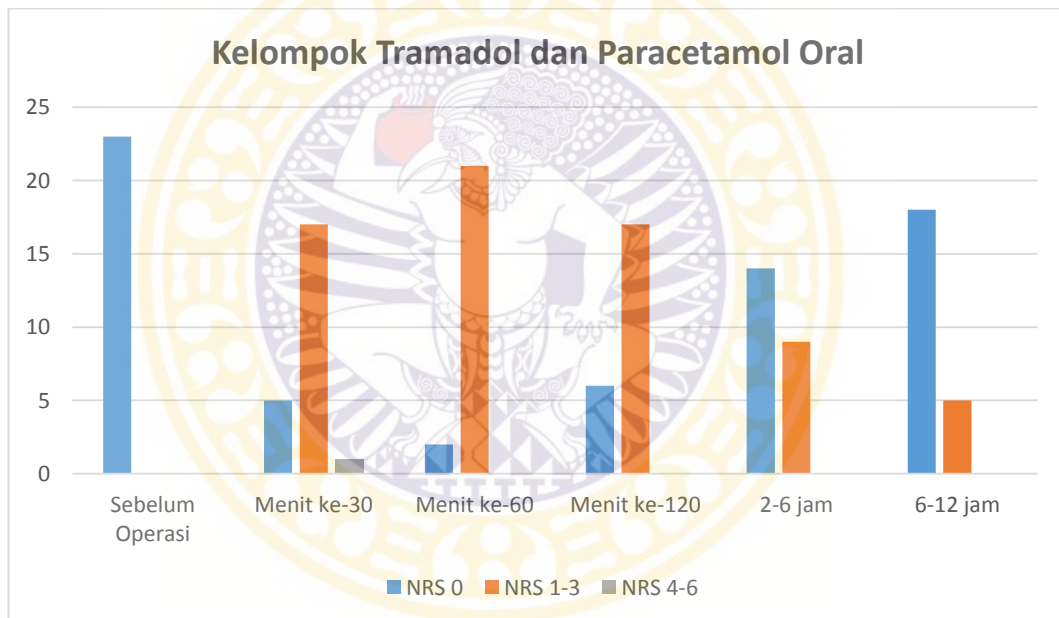
Penelitian ini menganalisa efektivitas tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* untuk menurunkan nyeri pascaoperasi pada pasien dewasa yang dilakukan operasi elektif dengan anestesi umum. Untuk mengetahui respon nyeri, menggunakan alat ukur *Wong Baker Faces Pain Scale* dan *Numeric Rating Scale* (NRS) karena sederhana, sudah banyak dikenali dan dipakai serta sesuai dengan usia sampel pasien dewasa. Data yang dikumpulkan pada penelitian ini meliputi skala nyeri *NRS* atau *Wong Baker Faces Pain Scale* sebelum operasi, setelah operasi di ruang pulih sadar (30 menit, 60 menit, 90 menit, dan 120 menit) dan di ruangan (2-6 jam dan 6- 12 jam).

Tabel 5.3. Perbedaan nyeri pada masing- masing kelompok penelitian berdasarkan parameter *Numeric Rating Scale (NRS)* dan *Wong Baker Faces Pain Scale*

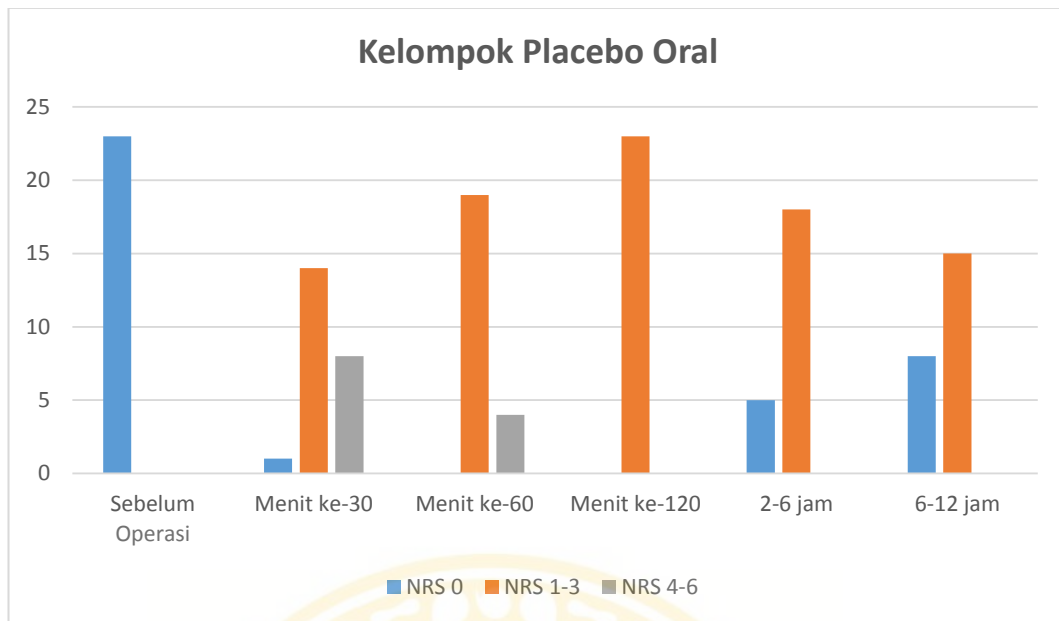
Waktu	NRS atau Wong Baker Faces Pain Scale	Kelompok Tramadol & Paracetamol	Kelompok Placebo (Kontrol)	Nilai p
Sebelum Operasi	Tidak nyeri (NRS : 0)	23 (100%)	23 (100%)	(-)
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	0 (0%)	0 (0%)	
	NRS < 4	23 (100 %)	23 (100%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0(0%)	0 (0%)	
Menit ke – 30	Tidak nyeri (NRS : 0)	5 (21,7%)	1 (4,3%)	0,015
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	17 (73,9%)	14 (60,9%)	
	NRS < 4	22 (95,6%)	15 (65,2%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	1 (4,3%)	8 (34,8%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0 (0%)	0 (0%)	
Menit ke – 60	Tidak nyeri (NRS : 0)	2 (8,7%)	0 (0%)	0,047
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	21 (91,3%)	19 (82,6%)	
	NRS < 4	23 (100%)	19 (82,6%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	0 (0%)	4 (17,4%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0 (0%)	0 (0%)	
Menit ke – 120	Tidak nyeri (NRS : 0)	6 (26,1%)	0 (0%)	0,022
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	17 (73,9%)	23 (100%)	
	NRS < 4	23 (100%)	23 (100%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0 (0%)	0 (0%)	
2 jam- 6jam	Tidak nyeri (NRS : 0)	14 (60,9%)	5 (21,7%)	0,016
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	9 (39,1%)	18 (78,3%)	

	NRS < 4	23 (100%)	23 (100%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0 (0%)	0 (0%)	
	NRS ≥ 4	0 (0%)	0 (0%)	
6-12 jam	Tidak nyeri (NRS : 0)	18 (78,3%)	8 (34,8%)	0,007
	Nyeri ringan (NRS : 1-3)	5 (21,7%)	15 (65,2%)	
	NRS < 4	23 (100%)	23 (100%)	
	Nyeri agak mengganggu (4-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri mengganggu aktivitas (7-8)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nyeri tak tertahankan (9-10)	0 (0%)	0 (0%)	
	NRS ≥ 4	0 (0%)	0 (0%)	

* berbeda bermakna, $p < 0,05$



Grafik 5.2. Nilai Skala Nyeri pada Kelompok Perlakuan



Grafik 5.3. Nilai Skala Nyeri pada Kelompok Kontrol

Pada tabel 5.3, grafik 5.2 dan 5.3 didapatkan rata-rata nilai *NRS* atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 pre operasi pada kelompok tramadol dan paracetamol oral sebesar 23 (100%) pasien dan kelompok placebo (kontrol) sebanyak 23 (100%) pasien. Dari hasil tersebut tidak dapat dilakukan uji statistik karena hasil kedua kelompok perlakuan tramadol dan paracetamol oral dan kelompok placebo (kontrol) homogen disebabkan berada dalam batasan kriteria inklusi. Pada observasi skala nyeri *NRS* atau *Wong Baker Faces Pain Scale* pasien di ruang pulih sadar didapatkan 30 menit pascaoperasi pada kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan pasien dengan $NRS < 4$ sebanyak 22 (95,6%) pasien dan pada kelompok kontrol sebanyak 15 (65,2%) pasien. $NRS \geq 4$ didapatkan pada kelompok tramadol dan paracetamol oral (0%) sebanyak 1 (4,3%) pasien dan pada kelompok kontrol didapatkan sebanyak 8 (34,8%) pasien. Uji statistik memperoleh hasil $p < 0,05$ ($p = 0,015$) sehingga dapat disimpulkan

nilai NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* pada 30 menit pertama di ruang pulih sadar bermakna.

Pada 60 menit pertama, didapatkan pasien dengan NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 sebanyak 23 (100%) pasien pada kelompok tramadol dan paracetamol oral dan 19 (82,6%) pasien pada kelompok kontrol, sedangkan NRS ≥ 4 tidak didapatkan pada kelompok tramadol dan paracetamol oral sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan sebanyak 4 (17,4%) pasien. Dengan uji statistik memperoleh hasil $p < 0,05$ ($p = 0,047$) sehingga nilai NRS pada menit ke 60 bermakna.

Pada 120 menit pertama, didapatkan pasien dengan NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 sebanyak 30 (100%) pasien baik pada kelompok tramadol dan paracetamol oral maupun pada kelompok kontrol. Tetapi dari nilai NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 , pada kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan pasien melaporkan tidak nyeri sebanyak 6 (26,1%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 17 (73,9%) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan pasien melaporkan tidak nyeri sebanyak 0 (0%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 23 (100%). Dengan uji statistik memperoleh hasil $p < 0,05$ ($p = 0,022$) sehingga nilai NRS pada menit ke 120 dapat dikatakan cukup bermakna.

Pada jam ke 2 – 6, didapatkan pasien dengan NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 sebanyak 30 (100%) pasien baik pada kelompok tramadol dan paracetamol oral maupun pada kelompok kontrol. Tetapi dari nilai NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 , pada kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan pasien melaporkan tidak nyeri sebanyak 14 (60,9%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 9 (39,1%) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan pasien

melaporkan tidak nyeri sebanyak 5 (21,7%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 18 (78,3%). Dengan uji statistik memperoleh hasil $p < 0,05$ ($p = 0,016$) sehingga nilai NRS pada jam ke 2 – 6 bermakna.

Pada jam ke 6 – 12, didapatkan pasien dengan NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 sebanyak 30 (100%) pasien baik pada kelompok tramadol dan paracetamol oral maupun pada kelompok kontrol. Tetapi dari nilai NRS atau *Wong Baker Faces Pain Scale* < 4 , pada kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan pasien melaporkan tidak nyeri sebanyak 18 (78,3%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 5 (21,7%) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan pasien melaporkan tidak nyeri sebanyak 8 (34,8%) pasien dan nyeri ringan sebanyak 15 (65,2%). Dengan uji statistik memperoleh hasil $p < 0,05$ ($p = 0,007$) sehingga nilai NRS pada jam ke 6 – 12 bermakna.

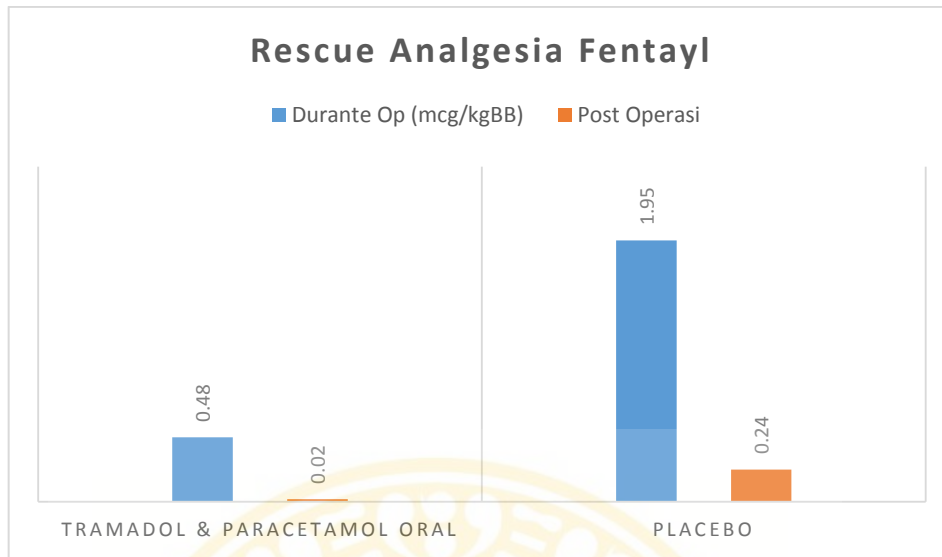
5.3 *Rescue analgesia* dan efek samping

Berikut adalah data *rescue analgesia* yang diberikan dan efek samping muncul pada kedua kelompok:

Tabel 5.4. Kebutuhan *rescue analgesia* (fentanyl) selama induksi, durante operasi dan post operatif di ruang pulih sadar

Penggunaan Fentanyl	Kelompok Tramadol & Paracetamol	Kelompok Placebo (Kontrol)	Nilai p
Fentanyl Durante Op (mcg/kgBB)	$0,48 \pm 0,45$	$1,95 \pm 0,97$	0,000
Fentanyl Durante Op (kali pemberian)	$0,67 \pm 0,77$	$5,56 \pm 5,72$	0,000
Fentanyl Post Op (mcg/kgBB)	$0,02 \pm 0,07$	$0,24 \pm 0,34$	0,003

* berbeda tidak bermakna, $p > 0,05$



Grafik 5.4. Penggunaan fentanyl pada saat induksi, durante operasi dan di ruang pulih sadar

Berdasarkan tabel 5.3 dan grafik 5.4 menunjukkan bahwa rata – rata penggunaan fentanyl intraoperatif didapatkan rata – rata penggunaan fentanyl pada kelompok tramadol dan paracetamol oral adalah $0,48 \pm 0,45$ (mcg/kgBB) sedangkan pada kelompok kontrol adalah $1,95 \pm 0,97$ (mcg/kgBB). Hasil analisa statistik untuk data penggunaan fentanyl durante operasi didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok tersebut dimana $p < 0,05$ ($p = 0,000$).

Jika dilihat dari per kali pemberian fentanyl intraoperatif, didapatkan data untuk kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan nilai rata – rata $0,67 \pm 0,77$ (kali pemberian) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan nilai rata – rata $5,56 \pm 5,72$ (kali pemberian). Hasil Analisa statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok tersebut dimana $p < 0,05$ ($p = 0,000$).

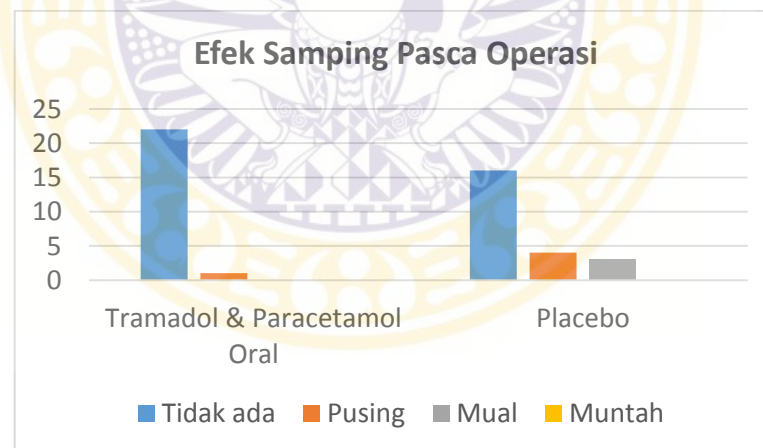
Untuk penggunaan fentanyl pasca operasi di ruang pulih sadar, pada tabel 5.3 dan grafik 5.4 didapatkan rata – rata penggunaan fentanyl pada tramadol dan

paracetamol oral adalah $0,02 \pm 0,07$ (mcg/kgBB) sedangkan pada kelompok kontrol adalah $0,24 \pm 0,34$ (mcg/kgBB). Hasil analisa statistik untuk data penggunaan fentanyl pasca operasi di ruang pulih sadar didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok tersebut dimana $p < 0,05$ ($p = 0,003$).

Tabel 5.5. Jumlah pasien yang mengalami efek samping pada masing-masing kelompok penelitian

Efek samping	Kelompok Tramadol & Paracetamol	Kelompok Placebo (Kontrol)	Nilai p
Tidak ada	22 (47,8 %)	16 (34,8 %)	0,056
Pusing	1 (2,2 %)	4 (8,7 %)	
Mual	0 (0 %)	3 (6,5 %)	
Muntah	0 (0 %)	0 (0 %)	

* berbeda bermakna, $p < 0,05$



Grafik 5.5. Efek samping pasca operasi yang muncul pada kelompok penelitian

Pada tabel 5.4 dan grafik 5.5 menunjukkan bahwa pada kelompok tramadol dan paracetamol oral didapatkan efek samping yang muncul berupa pusing sebanyak 1 (2,2%) pasien, efek samping berupa mual dan muntah tidak

didapatkan. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan efek samping yang muncul berupa pusing sebanyak 4 (8,7%) pasien, efek samping berupa mual sebanyak 3 (6,5%) pasien dan efek samping muntah tidak didapatkan. Hasil analisa statistik untuk efek samping yang muncul pasca operasi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok tersebut dimana $p > 0,05$ ($p = 0,0056$).



BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 46 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok, masing – masing 23 sampel. Pada kelompok perlakuan (tramadol dan paracetamol oral) obat tablet oral dengan jumlah 1 tablet (tramadol 37,5 mg dan paracetamol 325 mg) sebagai *preemptive analgesia* untuk menurunkan nyeri intraoperatif dan pascaoperatif pada pasien yang menjalani operasi elektif dengan general anestesi, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan placebo per oral.

Baik obat kombinasi tramadol dan paracetamol oral maupun placebo dikemas dalam bentuk yang sama yaitu dalam kapsul dan diberi label obat A dan obat B pada kemasan obatnya. Setelah dilakukan randomisasi pada sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi, setiap sampel akan diberikan obat A atau obat B. Setelah jumlah sampel terpenuhi, peneliti baru mengetahui jenis obat A dan obat B, sehingga penelitian ini merupakan uji klinis tersamar ganda (*double blind randomized clinical trial*).

Semua sampel penelitian menjalani operasi terencana di GBPT RSUD Dr. Soetomo yang dilakukan pada jenis operasi dengan *postoperative pain expected* sedang. Dari jenis operasi yang tidak seragam tetapi dengan tingkat *postoperative pain expected* sedang yang diseragamkan diharapkan akan didapatkan pasien dengan rangsangan atau tingkat nyeri yang hampir sama, sehingga tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* dapat

dinilai secara umum dengan menilai nyeri intraoperatif dengan melihat jumlah *rescue analgesia* yang diberikan selama operasi dan pascaoperatif dengan menggunakan skala nyeri *Numeric Rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale*.

Jenis operasi terbanyak baik pada kelompok tramadol dan paracetamol oral dan kelompok kontrol adalah operasi Bedah Kepala Leher dan Bedah Onkologi. Jenis operasi Bedah Kepala Leher dan Bedah Onkologi baik pada kelompok tramadol dan paracetamol oral maupun kelompok kontrol sama banyak yaitu sejumlah 6 pasien.

Dari data demografi karakteristik sampel didapatkan bahwa usia, jenis kelamin, tinggi badan, lama operasi, jenis operasi, jumlah perdarahan dan PS ASA secara statistik tidak memiliki perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok tersebut. Hal ini karena seluruh data tersebut telah diseragamkan dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga tidak merancukan hasil yang diteliti nantinya.

Sedangkan untuk berat badan dan *body mass index* (BMI) secara statistik memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) dengan rata – rata nilai berat badan dan BMI pada kelompok tramadol dan paracetamol oral lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol, tetapi hal tersebut tidak berpengaruh terhadap hasil penelitian karena yang dinilai di dalam penelitian ini adalah skala nyeri dan penggunaan *rescue analgesia* baik intraoperatif maupun pascaoperatif.

6.2 Pengaruh pemberian tramadol dan paracetamol oral terhadap nilai *Numeric Rating Scale (NRS)* atau *Wong Baker Faces Pain Scale* pasca operasi.

Penelitian ini menganalisa efektivitas kombinasi tramadol dan paracetamol oral (kombinasi golongan opioid sintetis dan *acetaminophen*) yang merupakan kombinasi analgetik yang sangat menguntungkan pada manajemen nyeri *postoperative* karena dapat menurunkan rasa nyeri dan inflamasi. Kombinasi ini efektif pada manajemen nyeri postoperatif derajat sedang sampai berat. Kombinasi kedua obat ini bekerja sinergis sehingga dapat dikurangi jumlah obat keduanya untuk meminimalisir efek sampingnya.^{24,27} Untuk efek yang optimal, waktu pemberian sangat penting karena kombinasi tramadol dan paracetamol memerlukan waktu untuk menghambat jalur nyeri. Pemberian preoperatif sebagai *preemptive analgesia* menjadi penting untuk mendapatkan efek intraoperatif dan pascaoperatif yang baik.^{6,20}

Pada penelitian sebelumnya, yang dilakukan oleh Sayyed Morteza, et all, 2013 menyatakan bahwa tramadol oral sebagai *preemptive analgesia* efektif untuk menghambat stimulus noxius dan sensitisasi sentral dibanding *acetaminophen-codein* oral pada pasien dewasa yang menjalani operasi *open cholecystectomy* dengan *general anesthesia*, tetapi munculnya efek samping mual muntah pasca operasi pada kelompok tramadol oral lebih besar. Oleh karena itu pada penelitian ini menggunakan obat kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* untuk memberikan efek analgesia intraoperatif dan pascaoperatif serta mengurangi kejadian mual muntah pasca operasi dengan mengurangi dosis obat tramadol oralnya.

Dalam penelitian ini penilaian nyeri pasca operasi dilakukan pada menit ke 30, 60, 120, 2-6 jam dan 6-12 jam didapatkan bahwa perhitungan dari kedua kelompok tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan keseluruhan nilai $p < 0,05$ (tabel 5.3). Skor nyeri pasca operasi yang dinilai dengan *NRS* atau *wong baker faces pain scale* pada menit ke 30,60, 120, 2-6 jam, 6-12 jam didapatkan perbedaan yang bermakna (antara kelompok tramadol dan paracetamol oral maupun placebo (kontrol), dimana skor *Numeric Rating Scale* (NRS) atau *Wong Baker Faces Pain Scale* dengan nilai ≥ 4 pada kelompok tramadol dan paracetamol oral jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dapat disimpulkan dari penelitian ini bahwa efektivitas tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* terlihat pada kelompok tramadol dan paracetamol oral bila dibandingkan kelompok kontrol didapatkan perbedaan bermakna dengan $p < 0,05$, dimana skor nyeri pasca operasi yang dinilai dengan *NRS* atau *wong baker faces pain scale* pada kelompok tramadol dan paracetamol oral jauh lebih rendah dibandingkan kontrol.

Secara teori, pemberian *preemptive analgesia* bertujuan untuk mencegah *central sensitization* yang akan terpicu oleh tindakan insisi dan trauma *inflammatory* yang terjadi selama pembedahan dan di awal periode postoperatif. Karena efek “protektif” terhadap sistem *nociceptive*, *preemptive analgesia* berpotensi menjadi lebih efektif dibandingkan dengan terapi analgetik yang sama yang diberikan setelah pembedahan.

6.3 Pengaruh Tramadol dan Paracetamol Oral terhadap Kebutuhan Opioid (fentanyl)

Pemakaian *rescue analgesia* pada intraoperatif dan pascaoperatif dapat menggambarkan bahwa pasien masih merasa nyeri, sehingga membutuhkan obat analgetik tambahan untuk mengurangi nyeri. Pada data penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan total opioid fentanyl dari kedua kelompok ini pada saat induksi menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik karena dosis fentanyl yang digunakan pada saat induksi disesuaikan dengan berat badan dan diseragamkan dengan dosis 1-2 mcg/kgBB yang diberikan secara intravena. Dari data demografi sampel penelitian menggambarkan bahwa data berat badan dan *Body Mass Index (BMI)* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik di mana kelompok perlakuan lebih besar sehingga penggunaan opioid fentanyl saat induksi juga menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik.

Penggunaan total opioid fentanyl selama intraoperatif dan pascaoperatif di ruang pulih sadar menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. Dalam hal ini kebutuhan opioid fentanyl kelompok tramadol dan paracetamol oral selama intraoperatif dan pascaoperatif jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok placebo (kontrol) dan hal ini sesuai dengan teori bahwa *preemptive analgesia* (dalam hal ini kombinasi tramadol dan paracetamol oral) dapat menurunkan jumlah penggunaan analgesia opioid selama pembedahan karena hilangnya reaksi sistem saraf pusat pasien terhadap stimulus nyeri, serta kemampuan *recovery* dari anestesia lebih cepat dengan efek samping yang lebih rendah bila obat diberikan sebelum munculnya stimulus noxious dan sebelum

tindakan incisi pembedahan. *Preemptive analgesia* ini akan bekerja menghambat reseptor nyeri dan mengeluarkan efek *inhibitory* terhadap nyeri dengan mekanisme pada neurotransmitter sehingga mempengaruhi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer dan secara signifikan akan menurunkan hiperalgesia dan *allodynia* sebelum hal itu terjadi. Tetapi dari sudut pandang farmakologi analgesia, kebutuhan analgesia juga tergantung dari respon nyeri pasien, sedangkan nyeri adalah suatu yang sangat kompleks penyebabnya seperti faktor keluarga, kebudayaan, lingkungan, pengalaman nyeri sebelumnya sangat menentukan kebutuhan seorang penderita terhadap analgesia.

6.4 Pengaruh Tramadol dan Paracetamol Oral terhadap Efek Samping yang muncul saat Preoperatif dan Pascaoperatif

Berdasarkan hasil penelitian (tabel 5.5), efek samping dari pemberian kombinasi tramadol dan paracetamol oral (37,5 mg dan 325 mg) berupa pusing, mual dan muntah saat preoperatif tidak didapatkan dan saat pasca operasi secara statistik didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, di mana $p > 0,05$ ($p = 0,0056$). Sehingga dapat disimpulkan dengan menurunkan dosis obat tramadol, dapat mengurangi kejadian efek samping pasca operasi. Beberapa literatur menyatakan bahwa pemberian tramadol 50 – 100 mg dapat menyebabkan efek samping yang muncul lebih besar jika dibanding dengan obat *NSAID*, sehingga dengan menurunkan dosis tramadol dapat mengurangi terjadinya efek samping.

Berdasarkan tabel 5.5, secara angka atau jumlah menunjukkan bahwa kejadian pusing dan mual sedikit lebih besar pada kelompok placebo (kontrol), hal

ini dapat disebabkan karena penggunaan jumlah *rescue analgesia* opioid saat intraoperatif dan pascaoperatif lebih besar daripada kelompok perlakuan. Beberapa literatur menyatakan bahwa penggunaan obat inhalasi dan opioid merangsang pusat muntah secara tidak langsung melalui *Chemoreseptor Trigger Zone* ini, demikian juga nyeri merupakan faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya mual dan muntah pasca operasi karena memberi pengaruh secara tidak langsung melalui korteks cerebri yang lebih tinggi terhadap pusat kemotaktik (*Chemoreseptor Trigger Zone* yang terletak di area postrema yaitu dasar dari ventrikel IV) dan memicu pelepasan katekolamin. Seperti diketahui, pusat muntah dapat diaktivasi secara langsung akibat iritan atau secara tidak langsung akibat input dari 4 area utama: traktus gastrointestinal, cortex cerebri dan thalamus, regio vestibular dan *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). CTZ sendiri terletak diantara medula dan dasar dari ventrikel ke empat.

BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisa data dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat perbedaan respon nyeri pasca operasi yang bermakna (penilaian dengan parameter *NRS* atau *Wong Baker Faces Pain Scale*) antara kelompok kombinasi tramadol dan paracetamol oral dan kelompok placebo (kontrol). Pada penelitian ini dapat dikatakan bahwa kombinasi tramadol dan paracetamol oral lebih efektif sebagai *preemptive analgesia* dalam penanganan nyeri pasca bedah (dengan menurunkan nyeri pasca bedah) pada pasien usia 18 – 65 tahun yang menjalani operasi elektif (dengan *postoperative expected pain* derajat sedang) dengan general anestesi di GBPT RSUD Dr. Soetomo.
2. Pemberian *rescue analgetics* (fentanyl) intraoperatif dan pascaoperatif pada kelompok kombinasi tramadol dan paracetamol oral lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan perbedaan yang bermakna.
3. Efek samping pusing dan mual pada kelompok kombinasi tramadol dan paracetamol oral lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini dapat disebabkan penggunaan opioid pada kelompok kontrol jauh lebih besar dan skor nyeri pasca operasi ($NRS \geq 4$) yang lebih besar pada kelompok kontrol sehingga efek samping pusing dan mual juga lebih besar pada kelompok kontrol.

4. Dengan menggunakan kombinasi obat tramadol dan paracetamol dengan tujuan mengurangi dosis tramadol, hal ini cukup efektif untuk menurunkan kejadian efek samping opioid pasca operasi.

7.2 Keterbatasan penelitian

1. Untuk penilaian nyeri idealnya dilakukan minimal 24 jam pasca bedah untuk mengetahui efektivitas suatu obat analgetik. Pada penelitian ini keterbatasan kami adalah evaluasi hanya dilakukan sampai 12 jam pasca operasi.
2. Monitoring kedalaman anestesi selama operasi sebaiknya menggunakan alat Bispectral Index (BIS) dan mesin anestesi yang dapat memantau konsentrasi gas inhalasi (Minimum Alveolar Concentration/MAC). Pada penelitian ini, keterbatasan kami karena alat – alat tersebut tidak tersedia.

7.3 Saran

1. kombinasi tramadol dan paracetamol oral sebagai *preemptive analgesia* dapat dijadikan sebagai pilihan alternatif yang lebih efektif untuk mengurangi nyeri postoperatif untuk pasien yang menjalani operasi dengan general anestesi.
2. Pemilihan sampel penelitian dapat lebih diseragamkan untuk mencapai homogenitas yang baik, seperti jenis operasi yang seragam untuk menilai respon analgetik yang diberikan.

3. Penelitian dapat dilanjutkan untuk menilai skor nyeri pascaoperatif sampai 24 jam pasca operasi dengan terapi pascaoperatif yang diseragamkan sehingga dapat dilihat respon analgetik yang diberikan.
4. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan penelitian berikutnya dengan varian obat yang berbeda, teknik pemberian yang berbeda dan jumlah sampel yang lebih besar untuk mendapatkan efek yang baik bagi pasien sehingga tercapai tingkat keamanan yang baik (*patient safety*) dan terdapat berbagai pilihan *preemptive analgesia* yang dapat dipertimbangkan dalam persiapan pasien yang akan menjalani operasi elektif.



DAFTAR PUSTAKA

1. Richards N. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. Vol 67. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
2. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan GE, Mikhail MS, Morgan GE. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
3. Apfelbaum JL, Gan TJ, Chen C. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;534-540.
4. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(1):3-12.
5. White PF. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *Anesth Analg*. 2005.
6. Paul A, Afzal M, Bandyopadhyay K, Mishra A, Mookerjee S. Pre-emptive analgesia: Recent trends and evidences. *Indian J Pain*. 2013;27(3):114.
7. Benzon HT, Fishman SM, Raja SN, Cohen SP, Liu SS. *Essentials of Pain Medicine*. 3rd ed. United States of America: Elsevier Saunders; 2011.
8. Pasero C, Mccaffery M. *Pain Assessment and Pharmacologic Management*. St. Louis Mo.: Elsevier Mosby; 2011.
9. World Health Organization. *WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses*. 1st Ed. Geneva: WHO Press; 2012.

10. Urman RD, Vadivelu N. *Perioperative Pain Management*. Oxford: Oxford University Press, USA; 2013.
11. Thomas J. Practical perioperative pain control in children and adults. *Pain*. 2008;14(6).
12. Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*. 6th ed. China: Elsevier Limited; 2011.
13. Breivik H, Rice ASC. *Clinical Pain Management: Practice and Procedures*. Hodder Arnold; 2008.
14. Stomberg MW, Sjöström B, Haljamäe H. Assessing pain responses during general anesthesia. *AANA J*. 2001;69(3):218-222.
15. Sohal KS, Shubi F. Early Post-Operative Complications in Surgeries Pertaining Oral and Maxillofacial Region in MNH , Tanzania. *Surg Sci*. 2015;6(October):470-477..
16. Masigati HG, Chilonga KS. Postoperative pain management outcomes among adults treated at a tertiary hospital in Moshi, Tanzania. *Tanzan J Health Res*. 2014;16(1):47-53. 2016.
17. Sivrikaya GU. Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Management. 2003.
18. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs*. 2007;21(3):185-211.
19. Yamaguchi A, Sano K. Effectiveness of Preemptive Analgesia on Postoperative Pain Following Third Molar Surgery: Review of Literatures. *Japanese Assoc Dent Sci*. 2013;49(4):131-138.
20. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive

analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005;100(3):757-773.

21. American Society of Anesthesiologists Committee on standards and practice parameters. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Com. *Anesthesiology.* 2011;114(3):495-511.
22. Emkey R, Rosenthal N, Wu S-C, Jordan D, Kamin M, CAPSS-114 Study Group C-114 S. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(1):150-156.
23. Sawaddiruk P, Paiboonworachat S, Janthawichai K. Comparison of Efficacy and Effectiveness between Ultracet and Tramadol/Acetaminophen in Acute Postoperative Pain after Upper Extremity Surgery. *J Med Assoc Thail.* 2010;93(7):812-817.
24. Dhillon S. Tramadol-Paracetamol Fixed-Dose Combination: A Review of its Use in the Management of Moderate to Severe Pain. *Clin Drug Investig.* 2010;30(10):711-738.
25. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, Protocol TRP-CAN-1 Study Group PT-C-1 S. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo

controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2454-2463.

26. U.S. Food and Drug Administration. Ultracet (tramadol HCl/acetaminophen) Tablets.
27. Pergolizzi J V, van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol-Paracetamol Fixed-Dose Combination in the Treatment of Moderate to Severe Pain. *J Pain Res.* 2012;5:327-346.
28. Stoelting RK, Rathmell JP, Flood P, Shafer S. *Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.* 3rd ed. United States of America; 2015.
29. Barash PG, Cahalan MK, Cullen BF, Stock MC, Stoelting RK, Ortega R. *Clinical Anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business; 2013.
30. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, WienerKronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia.* 8th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015.
31. Spies C, Rehberg B, Schug SA, Jaehnichen G, Harper SJ. *Pocket Guide Pain Management.* Springer; 2008.

PENJELASAN UNTUK MENDAPAT PERSETUJUAN

Penanganan pembebasan nyeri adalah hak dasar manusia, tidak memandang usia. Nyeri akut, khususnya paska pembedahan merupakan stimulus pengalaman yang kurang menyenangkan, sehingga sangat penting untuk dikenali tingkatan nyerinya agar dapat diberikan terapi yang adekuat.

Pemilihan jenis obat anti nyeri untuk menanggulangi nyeri akut paska pembedahan bermacam-macam, begitu juga untuk rute pemberian obat anti nyeri. Saat ini mulai diterapkan pemberian anti nyeri sebelum dilakukan pembedahan yang dinamakan analgetik preemtif yang bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri saat dilakukan pembedahan dan paska pembedahannya. Pada umumnya di RSUD Dr. Soetomo, pemberian anti nyeri sebelum operasi diberikan melalui suntikan, di mana hal ini dapat menimbulkan rasa kurang nyaman bagi seseorang.

Dalam perkembangannya, obat anti nyeri kombinasi yang cukup poten seperti tramadol dan paracetamol mulai digunakan untuk nyeri akut paska pembedahan pada orang dewasa melalui berbagai macam rute pemberian. Dalam penelitian ini, peneliti ingin membandingkan pemberian obat anti nyeri kombinasi tramadol dan paracetamol untuk nyeri akut saat pembedahan dan paska pembedahan melalui rute oral yang diberikan satu kali sebelum dilakukan pembedahan (pemberian obat dalam bentuk tablet minum). Cukup banyak penelitian yang telah dilakukan untuk kedua obat tersebut secara terpisah dan terbukti bermakna untuk mengatasi nyeri akut paska pembedahan dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan pemberian melalui jalur infus.

Manfaat yang dapat diperoleh adalah nyeri paska pembedahan dapat berkurang cukup efektif sehingga paska pembedahan diharapkan pasien lebih nyaman dan tenang.

Efek samping yang mungkin terjadi dengan pemberian obat ini adalah mual dan muntah. Apabila terjadi efek samping mual muntah setelah pemberian obat tersebut, maka akan diberikan obat injeksi untuk mengurangi efek samping tersebut.

Perlakuan yang akan diberikan adalah dengan cara memberikan obat minum di ruangan 2 jam sebelum pembedahan dan diminum dengan dua sendok makan air putih. Kemudian akan diamati tingkat nyeri selama pembedahan dan setelah pembedahan serta efek samping yang mungkin terjadi.

Bila Bapak/Ibu/Saudara/Saudari setuju diikutsertakan dalam penelitian ini maka kami sangat mengharapkan kerjasama yang baik dan menandatangani surat persetujuan uji klinik.

Bila Bapak/Ibu/Saudara/Saudari tidak bersedia atau setelah dalam penelitian berniat berhenti, akan tetap dilakukan pelayanan sebagai mana mestinya.

Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau membutuhkan penjelasan lebih lanjut, Bapak/Ibu/Saudara/Saudari dapat menghubungi dr. Wendi Hudyarisandi pada no. HP 08121673403.

Terima kasih

Surabaya,

Yang memberi penjelasan,

Yang diberi penjelasan,

(dr. Wendi Hudyarisandi)

(.....)

LAMPIRAN II

SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Judul Penelitian:

Efektivitas Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Oral sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Nyeri Intraoperatif dan Pascaoperatif pada Pasien yang Menjalani Operasi dengan Anestesi Umum di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur : tahun

Jenis Kelamin :

Alamat :

Untuk : saya sendiri/ anak/ saudara/ lainnya

Nama Penderita :

Umur : tahun

Alamat :

No. Rekam Medik :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan persetujuan untuk mengikuti penelitian setelah mendapatkan penjelasan secara lisan dan tulisan dari peneliti dan dimengerti.

Surabaya,

Saksi I
(Keluarga terdekat)

Saksi II
(Perawat)

Yang memberikan
penjelasan,

Yang membuat
penyataan,

Nama terang

Nama terang

Nama terang

Nama terang

LAMPIRAN III

LEMBAR PENGUMPULAN DATA

Tanggal :

Data Pasien

Nama :

Umur : Tahun

BB/TB : kg / cm

Alamat :

Pendidikan : tidak sekolah / SD / SMP / SMA / Diploma / S1 / S2 / S3

Status Perkawinan : kawin / tidak kawin / duda / janda

Telepon :

No. Register :

Diagnosa :

Physical Status ASA :

Komorbid :

Jenis Operasi :

Kondisi : Nadi..... x/menit

Hemodinamik RR..... x/menit

SpO2.....%

TD..... mmHg

Kesadaran.....

Infus : RL atau PZ 30 – 50 cc/kgBB/24 jam

Perlakuan : (....) diberikan tramadol dan paracetamol 1 tablet (37,5 mg/325 mg) per oral 2 jam sebelum operasi

(....) tidak diberikan tramadol dan paracetamol per oral

Pemeriksaan Laboratorium

Hb:	Hct:	Leuko:	Trombo:
BUN:	SK:	SGOT:	SGPT:
Na:	K:	Cl:	Alb:
PPT:	aPTT:		

Jam mulai induksi :

Jam mulai operasi :

Jam selesai operasi :

Premedikasi : 1.

2.

Teknik induksi : Intravena

Obat induksi : Propofol :..... mg (1-2.5 mg/kgBB)

Relaksan : mg

Analgesia :

– Fentanyl :..... mcg (1-2 mcg/kgBB)

– Morfin :..... mg (0.025–0.1 mg/kgBB)

Pengamatan selama di kamar operasi

Waktu	Tensi (mmHg)	Nadi (x/mnt)	Saturasi (%)	Kejadian khusus
Induksi				
15 menit				
30 menit				
45 menit				
60 menit				
75 menit				
90 menit				
105 menit				
120 menit				
135 menit				
150 menit				
165 menit				
180 menit				
195 menit				
210 menit				
225 menit				
240 menit				

Total fentanyl yang diberikan selama operasi

Induksi : mcg

Durante : mcg

Total Perdarahan : ml

Ruang pulih sadar

Penilaian *Numeric rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale* selama di ruang pulih sadar.

NRS atau *Wong Baker* : Skor > 3 menunjukkan nyeri, akan diberikan *rescue analgesia* fentanyl 1-2 mcg/kgBB (intravena)

Waktu	Tensi (mmHg)	Nadi (x/mnt)	Saturasi (%)	NRS/ Wong Baker	Rescue Analgesia	Efek Samping
15 menit						
30 menit						
60 menit						
90 menit						
120 menit						

Total *Rescue Analgesia* (fentanyl) : mcg

Ruangan Rawat Inap

Penilaian *Numeric rating Scale* (NRS) dan *Wong Baker Faces Pain Scale* selama di ruangan.

NRS atau *Wong Baker* : Skor > 3 menunjukkan nyeri, akan diberikan *rescue analgetik* 1-2 mcg/kgBB (intravena)

Waktu	Tensi (mmHg)	Nadi (x/mnt)	Saturasi (%)	NRS/ Wong Baker	Rescue Analgesia	Efek Samping
2 – 6 jam						
6 – 12 jam						

LAMPIRAN IV

KARAKTERISTIK DEMOGRAFI SAMPEL PENELITIAN

Kelompok		Umur	BB	TB	BMI	Lama_Operasi	Total_Morfin	Perdarahan
Perlakuan	N	23	23	23	23	23	23	23
	Minimum	22	47	145	18	60	2	10
	Maximum	63	80	167	29	230	6	550
	Sum	973	1397	3624	563	3465	98	3040
	Mean	42.30	60.74	157.57	24.48	150.65	4.26	132.17
	Median	43.00	61.00	156.00	25.00	165.00	4.00	100.00
	Std. Deviation	12.564	9.117	6.171	3.540	64.567	1.137	134.391
	N	23	23	23	23	23	23	23
Placebo	Minimum	18	45	149	20	60	2	25
	Maximum	65	66	165	27	255	5	400
	Sum	860	1252	3591	514	3720	101	3195
	Mean	37.39	54.43	156.13	22.35	161.74	4.39	138.91
	Median	38.00	53.00	155.00	21.00	145.00	5.00	100.00
	Std. Deviation	14.628	6.673	4.722	2.656	71.805	.891	113.317
	N	46	46	46	46	46	46	46
	Minimum	18	45	145	18	60	2	10
Total	Maximum	65	80	167	29	255	6	550
	Sum	1833	2649	7215	1077	7185	199	6235
	Mean	39.85	57.59	156.85	23.41	156.20	4.33	135.54
	Median	41.50	58.00	156.00	23.00	155.00	5.00	100.00
	Std. Deviation	13.710	8.518	5.481	3.277	67.751	1.012	122.960

Tests of Normality^a

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	Perlakuan	.111	23	.200	.952	23	.321
	Placebo	.173	23	.072	.925	23	.084
BB	Perlakuan	.092	23	.200	.966	23	.583
	Placebo	.138	23	.200	.927	23	.096
TB	Perlakuan	.165	23	.103	.935	23	.141
	Placebo	.164	23	.112	.931	23	.113
BMI	Perlakuan	.124	23	.200	.926	23	.090
	Placebo	.216	23	.007	.805	23	.000
Lama_Operasi	Perlakuan	.174	23	.069	.866	23	.005
	Placebo	.145	23	.200	.890	23	.016
Perdarahan	Perlakuan	.260	23	.000	.768	23	.000
	Placebo	.200	23	.018	.849	23	.003

T-Test

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Umur	Perlakuan	23	42.30	12.564
	Placebo	23	37.39	14.628
BB	Perlakuan	23	60.74	9.117
	Placebo	23	54.43	6.673
TB	Perlakuan	23	157.57	6.171
	Placebo	23	156.13	4.722

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Umur	Equal variances assumed	1.188	.282	1.222	44
	Equal variances not assumed			1.222	43.020
BB	Equal variances assumed	1.707	.198	2.676	44
	Equal variances not assumed			2.676	40.317
TB	Equal variances assumed	2.230	.142	.886	44
	Equal variances not assumed			.886	41.188

NPar Tests
Mann-Whitney Test

Test Statistics ^a				
	BMI	Lama_Operasi	Perdarahan	
Mann-Whitney U	172.500	233.500	248.000	
Wilcoxon W	448.500	509.500	524.000	
Z	-2.044	-.684	-.365	
Asymp. Sig. (2-tailed)	.041	.494	.715	

KARAKTERISTIK DEMOGRAFI SAMPEL PENELITIAN

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Placebo	
Jenis_Kelamin	Count	6	4	10
	% within Jenis_Kelamin	60.0%	40.0%	100.0%
	% within Kelompok	26.1%	17.4%	21.7%
	% of Total	13.0%	8.7%	21.7%
	Count	17	19	36
	% within Jenis_Kelamin	47.2%	52.8%	100.0%
	% within Kelompok	73.9%	82.6%	78.3%
	% of Total	37.0%	41.3%	78.3%
Total	Count	23	23	46
	% within Jenis_Kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.511 ^a	1	.475		
Continuity Correction ^b	.128	1	.721		
Likelihood Ratio	.514	1	.473		
Fisher's Exact Test				.722	.361
N of Valid Cases	46				

KARAKTERISTIK DEMOGRAFI SAMPEL PENELITIAN

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Placebo	
PS_ASA	Count	7	12	19
	% within PS_ASA	36.8%	63.2%	100.0%
	% within Kelompok	30.4%	52.2%	41.3%
	% of Total	15.2%	26.1%	41.3%
	Count	16	11	27
	% within PS_ASA	59.3%	40.7%	100.0%
	% within Kelompok	69.6%	47.8%	58.7%
	% of Total	34.8%	23.9%	58.7%
	Count	23	23	46
Total	% within PS_ASA	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.242 ^a	1	.134	.231	.115
Continuity Correction ^b	1.435	1	.231		
Likelihood Ratio	2.263	1	.133		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2.193	1	.139		
N of Valid Cases	46				

JENIS OPERASI

		Kelompok		Total
		Perlakuan	Placebo	
Jenis_Operasi	Count	6	6	12
	% within Jenis_Operasi	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	26.1%	26.1%	26.1%
	% of Total	13.0%	13.0%	26.1%
	Count	2	1	3
	% within Jenis_Operasi	66.7%	33.3%	100.0%
	% within Kelompok	8.7%	4.3%	6.5%
	% of Total	4.3%	2.2%	6.5%
	Count	6	6	12
	% within Jenis_Operasi	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	26.1%	26.1%	26.1%
	% of Total	13.0%	13.0%	26.1%
	Count	5	6	11
	% within Jenis_Operasi	45.5%	54.5%	100.0%
	% within Kelompok	21.7%	26.1%	23.9%
	% of Total	10.9%	13.0%	23.9%
	Count	4	4	8
	% within Jenis_Operasi	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	17.4%	17.4%	17.4%
	% of Total	8.7%	8.7%	17.4%
	Count	23	23	46
	% within Jenis_Operasi	50.0%	50.0%	100.0%

% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.424 ^a	4	.980
Likelihood Ratio	.431	4	.980
N of Valid Cases	46		

PENGUNAAN FENTANYL DAN TRAMADOL

Kelompok		Fentanyl Induksi (mcg/kg)	Fentanyl Durante Op (mcg/kg)	Fentanyl Durante Op (per kali pemberian)	Fentanyl_Post Op (Rescue Analgesia)	Tramadol Drip iv (menit)
Perlakuan	N	23	23	23	23	23
	Minimum	.7246	.0000	.0000	.0000	20
	Maximum	1.8182	1.0870	2.1739	.3571	45
	Median	1.339286	.416667	.416667	.000000	35.00
	Mean	1.312740	.481350	.666406	.015528	32.83
	Std. Deviation	.2950555	.4466674	.7714839	.0744694	7.808
Placebo	N	23	23	23	23	23
	Minimum	.7692	.7692	.7692	.0000	20
	Maximum	1.8868	4.4444	22.2222	1.0000	40
	Median	1.020408	1.851852	3.703704	.000000	30.00
	Mean	1.155622	1.947170	5.556897	.236159	31.52
	Std. Deviation	.3395205	.9726469	5.7243831	.3416425	6.112
Total	N	46	46	46	46	46
	Minimum	.7246	.0000	.0000	.0000	20
	Maximum	1.8868	4.4444	22.2222	1.0000	45
	Median	1.099034	1.020833	1.541667	.000000	35.00
	Mean	1.234181	1.214260	3.111651	.125843	32.17
	Std. Deviation	.3243862	1.0531585	4.7353209	.2687268	6.964

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Fentanyl Induksi (mcg/kg)	Perlakuan	.131	23	.200	.955	23	.364
	Placebo	.259	23	.000	.832	23	.001
Fentanyl Durante Op (mcg/kg)	Perlakuan	.251	23	.001	.816	23	.001
	Placebo	.213	23	.008	.890	23	.016
Fentanyl Durante Op (per kali pemberian)	Perlakuan	.197	23	.020	.789	23	.000
	Placebo	.303	23	.000	.724	23	.000
Fentanyl_Post Op (Rescue Analgesia)	Perlakuan	.539	23	.000	.215	23	.000
	Placebo	.364	23	.000	.709	23	.000
Pemberian_Tramadol	Perlakuan	.218	23	.006	.915	23	.052
	Placebo	.194	23	.025	.915	23	.053

NPar Tests**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Fentanyl Induksi (mcg/kg)	Fentanyl Durante Op (mcg/kg)	Fentanyl Durante Op (per kali pemberian)	Fentanyl_Post Op (Rescue Analgesia)
Mann-Whitney U	174.000	32.000	32.000	168.000
Wilcoxon W	450.000	308.000	308.000	444.000
Z	-1.990	-5.129	-5.129	-2.939
Asymp. Sig. (2-tailed)	.057	.000	.000	.003

T-Test**Group Statistics**

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pemberian_Tramadol	Perlakuan	23	32.83	7.808	1.628
	Placebo	23	31.52	6.112	1.274

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means
		F	Sig.	t
Pemberian_Tramadol	Equal variances assumed	1.935	.171	.631
	Equal variances not assumed			.631

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
Pemberian_Tramadol	Equal variances assumed	44	.531	1.304
	Equal variances not assumed	41.600	.532	1.304

NRS MENIT KE-30

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
NRS 30 Menit	Nyeri Ringan	Count	17	14	31
		% within NRS 30 Menit	54.8%	45.2%	100.0%
		% within Kelompok	73.9%	60.9%	67.4%
		% of Total	37.0%	30.4%	67.4%
	Nyeri Sedang	Count	1	8	9
		% within NRS 30 Menit	11.1%	88.9%	100.0%
		% within Kelompok	4.3%	34.8%	19.6%
		% of Total	2.2%	17.4%	19.6%
	Tidak Nyeri	Count	5	1	6
		% within NRS 30 Menit	83.3%	16.7%	100.0%
		% within Kelompok	21.7%	4.3%	13.0%
		% of Total	10.9%	2.2%	13.0%
	Total	Count	23	23	46
		% within NRS 30 Menit	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.401 ^a	2	.015
Likelihood Ratio	9.399	2	.009
N of Valid Cases	46		

NRS MENIT KE-60

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
NRS 60 Menit	Nyeri Ringan	Count	21	19	40
		% within NRS 60 Menit	52.5%	47.5%	100.0%
		% within Kelompok	91.3%	82.6%	87.0%
		% of Total	45.7%	41.3%	87.0%
	Nyeri Sedang	Count	0	4	4
		% within NRS 60 Menit	0.0%	100.0%	100.0%
		% within Kelompok	0.0%	17.4%	8.7%
		% of Total	0.0%	8.7%	8.7%
	Tidak Nyeri	Count	2	0	2
		% within NRS 60 Menit	100.0%	0.0%	100.0%
		% within Kelompok	8.7%	0.0%	4.3%
		% of Total	4.3%	0.0%	4.3%
	Total	Count	23	23	46
		% within NRS 60 Menit	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.100 ^a	2	.047
Likelihood Ratio	8.418	2	.015
N of Valid Cases	46		

NRS MENIT KE-120

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
NRS 120 Menit	Nyeri Ringan	Count	17	23	40
		% within NRS 120 Menit	42.5%	57.5%	100.0%
		% within Kelompok	73.9%	100.0%	87.0%
	Tidak Nyeri	% of Total	37.0%	50.0%	87.0%
		Count	6	0	6
		% within NRS 120 Menit	100.0%	0.0%	100.0%
		% within Kelompok	26.1%	0.0%	13.0%
		% of Total	13.0%	0.0%	13.0%
	Total	Count	23	23	46
		% within NRS 120 Menit	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.900 ^a	1	.009		
Continuity Correction ^b	4.792	1	.029		
Likelihood Ratio	9.221	1	.002		
Fisher's Exact Test				.022	.011
N of Valid Cases	46				

NRS 2-6 JAM PASCA OPERASI

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
NRS 2-6 Jam	Nyeri Ringan	Count	9	18	27
		% within NRS 2-6 Jam	33.3%	66.7%	100.0%
		% within Kelompok	39.1%	78.3%	58.7%
	Tidak Nyeri	% of Total	19.6%	39.1%	58.7%
		Count	14	5	19
		% within NRS 2-6 Jam	73.7%	26.3%	100.0%
		% within Kelompok	60.9%	21.7%	41.3%
		% of Total	30.4%	10.9%	41.3%
	Total	Count	23	23	46
		% within NRS 2-6 Jam	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.263 ^a	1	.007		
Continuity Correction ^b	5.739	1	.017		
Likelihood Ratio	7.497	1	.006		
Fisher's Exact Test				.016	.008
N of Valid Cases	46				

NRS 6-12 JAM PASCA OPERASI

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
NRS 5-12 Jam	Nyeri Ringan	Count	5	15	20
		% within NRS 5-12 Jam	25.0%	75.0%	100.0%
		% within Kelompok	21.7%	65.2%	43.5%
		% of Total	10.9%	32.6%	43.5%
	Tidak Nyeri	Count	18	8	26
		% within NRS 5-12 Jam	69.2%	30.8%	100.0%
		% within Kelompok	78.3%	34.8%	56.5%
		% of Total	39.1%	17.4%	56.5%
	Total	Count	23	23	46
		% within NRS 5-12 Jam	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.846 ^a	1	.003	.007	.003
Continuity Correction ^b	7.165	1	.007		
Likelihood Ratio	9.180	1	.002		
Fisher's Exact Test					
N of Valid Cases	46				

EFEK SAMPIING PASCA OPERASI

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Placebo	
Efek_Sampling	mual	Count	0	3	3
		% within Efek_Sampling	0.0%	100.0%	100.0%
		% within Kelompok	0.0%	13.0%	6.5%
		% of Total	0.0%	6.5%	6.5%
	pusing	Count	1	4	5
		% within Efek_Sampling	20.0%	80.0%	100.0%
		% within Kelompok	4.3%	17.4%	10.9%
		% of Total	2.2%	8.7%	10.9%
	tidak ada	Count	22	16	38
		% within Efek_Sampling	57.9%	42.1%	100.0%
		% within Kelompok	95.7%	69.6%	82.6%
		% of Total	47.8%	34.8%	82.6%
	Total	Count	23	23	46
		% within Efek_Sampling	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5.747 ^a	2	.056
Likelihood Ratio	7.038	2	.030
N of Valid Cases	46		

ADLN - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(" ETHICAL CLEARANCE ")**

690 / Panke.KKE / XII / 2016

KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :

" Efektivitas Kombinasi Tramadol dan Paracetamol Oral sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Nyeri Intraoperatif dan Pascaoperatif pada Pasien yang menjalani Operasi dengan Anestesi Umum di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya "

PENELITI UTAMA : Wendi Hudyarisandi, dr

**PENELITI LAIN : 1. Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An, KIC, KAP
2. Dr. Arie Utariani, dr., Sp. An. KAP**

UNIT/ LEMBAGA/ TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK

SURABAYA,

KETUA

ny.

**(Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An, KIC,KAP)
NIP. 19511007 197903 1 002**

TUGAS AKHIR

EFEKTIVITAS KOMBINASI TRAMADOL WENDI HUDYARISANDI, DR.